FACULTE de MEDECINE de DIJON

ANNEE 1976 N° 21

ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE DES MORSURES DE VIPERIDAE

OEDEME ET COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 26 février 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Simone STAL épouse TAINTURIER
née le 17 septembre 1947
à MONTCEAU-LES-MINES (Saône-et-Loire)

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546819_0012

FACULTE de MEDECINE de DIJON

ANNEE 1976 N° 21

ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE DES MORSURES DE VIPERIDAE

OEDEME ET COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 26 février 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Simone STAL épouse TAINTURIER
née le 17 septembre 1947
à MONTCEAU-LES-MINES (Saône-et-Loire)

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY	:	Doyen
M. A. MARIN	:	Assesseur
M. R. PUTELAT	:	Assesseur
M. J.P. DIDIER	:	Assesseur
M. J. GUERRIN	:	Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire
Melle G. PALLOT : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD

Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie, : G. RUCART

Maladiesinfectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie Médicale : J. B. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Radiologie (Radiodiagnostic) : J. P. MABILLE

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie § Organogénèse : J. M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale :
S. BRIET
G. PIGANIOL

Gynécologie § Obstétrique : J. SALASC
J. P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie § Génétique médicale : J. L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J. P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie, : J. Cl. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P. G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

- JURY DE THESE -

Président : Pr. F. DESTAING

Membres : Pr. Agr. G. RIFLE
Pr. Agr. B. CAILLARD
Pr. J. DEDREUX
Dr. B. FRANC

A MON MARI

AVEC TOUTE MA TENDRESSE.

A MES PARENTS

JE LEUR DOIS BEAUCOUP.
QU'ILS TROUVENT EN CE TRAVAIL UN
TÉMOIGNAGE DE MA PROFONDE RECONNAISSANCE
ET DE MON AFFECTION.

A MA FAMILLE

A MA BELLE-FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. DESTAING

IL NOUS A TOUJOURS ACCUEILLI
AVEC BIENVEILLANCE ET NOUS A
ACCORDE LE GRAND HONNEUR DE
PRESIDER NOTRE JURY DE THESE,

NOUS TENONS A LE REMERCIER POUR LA
CLARTE DE SON ENSEIGNEMENT,

QU'IL NOUS SOIT PERMIS DE LUI
EXPRIMER NOTRE PROFOND RESPECT
ET NOTRE PLUS VIVE GRATITUDE,

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. RIFLE,

Nous avons beaucoup apprécié sa gentillesse et la clarté de son enseignement au cours du semestre passé dans son service. Nous tenons à l'en remercier et à lui exprimer notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ B. CAILLARD,

Nous avons bénéficié de son enseignement et de l'étendue de ses connaissances au cours de notre première année de spécialité. Il nous a fait l'honneur de bien vouloir nous juger.
Qu'il trouve ici l'expression de notre très respectueuse considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DEDREUX,

Nous sommes sensibles à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.
Nous tenons à le remercier pour la gentillesse avec laquelle il nous a accueilli dans son laboratoire.
Nous le prions de croire en l'assurance de notre gratitude respectueuse.

MONSIEUR LE DOCTEUR B.FRANC,

Il nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de ce travail, de nous en fournir les éléments et de nous guider dans sa réalisation pour laquelle il s'est dévoué sans compter. Nous lui disons ici notre attachement et notre dévouement, et l'assurance de notre infinie gratitude.

- A TOUS LES MEMBRES DU DÉPARTEMENT D'ANESTHESIOLOGIE

- A TOUS LE PERSONNEL DU LABORATOIRE CENTRAL DE L'HOPITAL GENERAL

- AUX LABORATOIRES ROUSSEL

je dédie ce travail.

INTRODUCTION

Péril des sociétés primitives, objet de mystifications ancestrales, le serpent a longtemps incarné l'effigie biblique.

Rappelons-nous qu'au temps de l'Egypte de PTOLEMEE, Cléopâtre VII choisit comme objet suicidaire, la morsure d'un "aspic" (Naja haje).

La sorcellerie, puis la médecine ont chassé ces croyances. La vieille métaphysique ophidienne accède alors au coeur de l'Université et de l'Académie, soulevant alors de nombreuses polémiques.

La seconde moitié du XIX siècle, verra naître l'épopée physiopathologique de l'envenimation. Puis C. Phisalix, G. Bertrand et indépendamment A. Calmette obtiennent un sérum capable de neutraliser les venins de serpents. Mais à la découverte de la sérothérapie va succéder une ère de recherche tenant en éveil les expérimentateurs les plus tenaces.

Dans l'éventail des grands syndromes, l'envenimation a toujours occupé une place particulière. Elle est en effet la conséquence de l'intervention accidentelle d'un organisme vivant, bien connu, élevé, disséqué et agissant par l'inoculation d'une substance mal connue qui provoque dans l'organisme agressé des phénomènes graves, multiples, indépendants ou non les uns des autres.

Tous les serpents ne sont pas dangereux pour l'homme : un grand nombre d'entre eux, privés de stylets, se montrent inoffensifs, d'autres ne possèdent que des crochets incomplets. Les plus redoutables se distinguent par la présence d'un appareil inoculateur très perfectionné, à la partie antérieure du maxillaire supérieur : ils sont répartis en deux grandes familles :

les VIPERIDES
les COLUBRIDES

Depuis les travaux de P. BOQUET, la richesse biochimique et toxicologique des venins de serpents a soulevé l'intérêt des chercheurs. Les biochimistes se sont efforcés d'isoler les substances des venins responsables des phénomènes toxiques observés au cours de l'envenimation.

Autrefois on distinguait deux catégories de venins :

- la neurotoxine de Calmette ou echidnotoxine de Phisalix, composante du venin qui se fixait sur les cellules nerveuses.

- l'hémorragine de Calmette ou echidnase de Phisalix : l'élément actif sur la coagulation.

Actuellement, les composants des venins : toxines et enzymes, sont mieux définis, et si l'on parle de venin neuro-toxique comme celui des Elapidae, choquant tel celui des Vipéridae, cytotoxique ou hémorragique comme celui des Crotalidae et des Vipéridae, ce fût après avoir remarqué que tel caractère domine la scène clinique.

Mais chaque venin possède à lui seul un grand nombre de caractères pharmacologiques, dont la résonnance clinique varie selon le mode d'injection et l'espèce envenimée.

Notre exposé se limitera à l'action des venins de la famille des viperidae sur le processus de l'inflammation et accessoirement sur la coagulabilité sanguine. Une envenimation expérimentale apportera la preuve de la nature du processus pathogénique.

Ainsi le plan de ce travail sera le suivant :

1°) Classification des serpents. Les venins, leurs rôles.
2°) Observations cliniques et biologiques
3°) Hémostase physiologique et diagnostic d'une C.I.D.
4°) le système kinine.
5°) Intervention du complément
6°) Inter-relations, hémostase, kinines et complément : pathogénie de l'inflammation.
7°) Expérimentation
8°) Déductions thérapeutiques
9°) Conclusions.

CLASSIFICATION DES SERPENTS

LES VENINS

LEURS ROLES

I - Les serpents venimeux

La fonction venimeuse atteint chez les serpents le plus haut degré de perfection. Elle est adaptée au mode d'existence de ces animaux dont la classification zoologique est fondée sur les rapports anatomiques de la mâchoire avec les crochets, sur la morphologie des os de la tête, l'aspect de la pupille, la distribution des plaques et des écailles, la coloration de la peau et la disposition des dessins qui ornent les téguments. Voici les principaux signes extérieurs qui permettent de distinguer un VIPERIDE d'un COLUBRIDE.

La pupille des Colubridés est généralement ronde, alors que celle des Vipéridés est allongée verticalement. Les plaques céphaliques rostrales, internasales préfrontales, frontales, sus oculaires et pariétales bien développées chez les Colubridés, sont souvent segmentées en une multitude de petites plaques secondaires chez les Vipéridés.

Les écailles du cobra sont lancéolées, planes ou légèrement convexes ; celles de la vipère portent sur leur face externe un léger relief en forme de carène.

Selon le lieu d'implantation de leurs crochets, dans la région postérieure ou antérieure du maxillaire supérieur, les Colubridés venimeux sont opistoglyphes, ou protéroglyphes. Les Colubridés opistoglyphes ne sont pas dangereux pour l'homme.

Les Colubridés protéroglyphes, très venimeux, se répartissent en deux sous familles :

- Les HYDROPHIIDAE marins
- Les ELAPIDAE terrestres.

Les Vipéridés se reconnaissent à la forme triangulaire de leur tête, armée parfois de prolongements écailleux ou cornés (Ceraste Cornutus) et à la mobilité de leurs crochets creusés d'un sillon longitudinal clos, formant un canal parfait. Ils comprennent également deux sous familles :

- Les VIPERIDAE à tête large
- Les CROTALIDAE porteurs d'une fossette entre le nez et les yeux, dite fossette loréale. Leur queue est parfois coiffée d'un organe corné, la sonnette ou rattle, ou encore crépitaculum, en forme de clochettes superposées qui émettent un bruit de castagnettes lorsque l'animal est inquiet.

II - Répartition géographique - (Cf. tableau)

Les serpents venimeux sont disséminés sur tous les continents. Ils abondent dans les pays tropicaux. En Europe les Viperidae prédominent. La plupart des vipères d'Europe s'observent du Nord au Sud et de l'Est à l'Ouest du continent.

1 % : Vipera berus (Russie, Allemagne et Nord de la France)
2 % : Vipera aspis (Allemagne, Italie, Suisse, Centre et Sud de la France)
3 % : Vipera ursinii (Autriche et Balkans)
4 % : Vipera Ammodytes (Balkans)
5 % : Vipera mesocoronis (Balkans)
6 % : Vipera latastei (Espagne et Portugal).

Vipera aspis ou vipère aspic est la plus commune des vipères de France. Sa longueur ne dépasse pas 65 à 70 cm. Sa tête triangulaire terminée par une plaque rostrale légèrement relevée est couverte de petites écailles. La coloration de ses téguments varie du gris au rouge. Des raies sombres courent sur sa face dorsale, dessinant dans la région occipitale un V caractéristique. Ovovivipare, la vipère aspic pond des oeufs dont la paroi très mince se déchire au moment de leur expulsion, libérant des vipéraux déjà robustes. Elle est fécondée au printemps, pond en été et hiverne depuis les premiers froids jusqu'au printemps. Elle affectionne les sols secs, rocailleux ou couverts de bruyères, les fermes en ruine.

III - La glande venimeuse et l'appareil inoculateur

Les venins de serpents sont secrétés par des glandes spécialisées, déversés dans des canaux vecteurs et injectés par les reptiles à leurs victimes au moyen de stylets buccaux qui portent le nom de "crochets". La glande venimeuse s'étend sous le muscle masséter en arrière des yeux, de chaque côté de la mâchoire, d'où son nom de "glande parotide". C'est aux dépens de la portion parotidienne postérieure que les glandes à venin se développent chez les Vipéridés.

Le processus de la secrétion venimeuse a été comparé au processus de la secrétion salivaire.

On extrait le contenu des glandes venimeuses en comprimant les régions parotidiennes. Le venin s'écoule par les crochets; c'est une liqueur incolore ou jaunâtre, qui, en se desséchant se concrète en paillettes très solubles dans l'eau.

La quantité de venin obtenue d'une vipère aspic est de 8 à 10 mg mais ce chiffre varie suivant les saisons et l'état physiologique de l'animal.

Ordre	Famille	ESPECES		Habitat
		Nom scientifique	Nom commun	
PROTEROGLYPHES	Hydrophidae	Enhydra schistosa		Asie, Océanie
		Hydrophis cyanocintus		Asie
		Laticauda semifasciata		Asie
		Laticauda colubrina		Océanie
	Elapidae	Acantophis antarcticus	Death adder	Australie
		Bungarus caeruleus	Bungare	Asie du Sud Est
		Dendroaspis viridis	Mamba vert	Afrique du Sud
		Haemacatus haemacatus	Sepedon	Afrique du Sud
		Micurus corallinus	Serpent corail	Amérique Centrale
		Naja Naja	Cobra indien	Asie
		Naja tripudians	Serpent à lunettes	Asie méridionale
		Naja bungarus	Cobra royal	Inde, Indochine
		Naja flava	Cobra du Cap	Afrique du Sud
		Naja haje	Aspic d'Egypte	Maroc, bassin du Nil
		Naja nigricollis	Serpent cracheur	Sénégal, Gambie
		Pseudechis porphyriacus	Serpent noir	Australie
		Notechis scutatus	Serpent tigre	Australie
	Crotalidae	Agkistrodon piscivorus	Mocassin d'eau	Etangs de Floride
		Agkistrodon contortrix	Mocassin	Amérique du Nord
		Agkistrodon rhodostoma	Malayan pit viper	Asie
		Bothrops alternatus	Urutu	Amérique du Sud
		Bothrops Jararaca	Jararaca	Amérique du Sud
		Bothrops lanceolatus	Crotale Fer de lance	Amérique tropicale
		Bothrops atrox		Amérique centrale
		Crotalus adamenteus	Crotale	Amérique
		Crotalus terrificus		Amérique
		Crotalus viridis	Habu	Amérique
		Trimeresurus flavoviridis		Asie
		Trimeresurus okinawensis		Amérique

Ordre	Famille	ESPECES		Habitat
		Nom scientifique	Nom commun	
SOLENOGLYPHES	Viperidae	Bitis gabonica	Vipère rhinocéros ou vipère du Gabon	Afrique tropicale
		Bitis arietans	Vipère heurtante	Afrique (Maroc)
		Cerastes cerastes	Vipère à cornes	Afrique
		Cerastes cornutus	Vipère des sables à cornes	Afrique
		Cerastes carinatus	Vipère des pyramides ou Efa	Egypte, Perse
		Cerastes vipera	Vipère d'Avicennes	Afrique
		Echis coloratus		Afrique
		Echis carinatus	Saw scaled viper	Afrique, Asie
		Vipera ammodytes	Vipère des sables	Europe, Asie
		Vipera aspis	Aspic	Europe
		Vipera berus	Peliade	Europe
		Vipera latasti		Europe, Afrique
		Vipera lebetina	Vipère du Levant	Asie, Afrique
		Vipera russellii	Vipère daboïa	Asie
		Vipera ursinii		Europe, Asie
		Vipera xanthina palestinae		Europe, Asie
				Afrique

QUANTITES DE VENIN EXTRAIT EN UNE SEULE FOIS DES GLANDES VENIMEUSES DES SERPENTS

		ORIGINE DU SERPENT	Poids du venin recueilli et pesé après dessication en mg
VIPERIDES	Viperidae	Vipera aspis	8 à 10
		Cerastes cornutus	19 à 27
		Echis carinatus	13
		Vipera russellii	200 à 300
		Bitis gabonica	600 à 1000
	Crotalidae	Ancistrodon piscivorus	98
		Sistrurus catenatus	14
		Crotalus adamenteus	437
		Crotalus atrox	175
		Crotalus horridus	42 à 80
		Crotalus durissus	116
		Crotalus terrificus	30 à 60
		Lachesis atrox	100 à 180
		Lachesis jararacussu	200 à 330
		Lachesis lanceolatus	127 à 130
		Lachesis alternatus	40 à 63
		Lachesis neuwiedi	13 à 43
		Lachesis terrificus	13 à 40
COLUBRIDES PROTEROGLYPHES		Naja tripudians	231
		Naja haje	19 à 48
		Notechis scutatus	35 à 40

Le poids de venin est en général proportionnel à la taille des serpents (Cf tableau).

IV - L'envenimation et les venins

L'homme et la plupart des animaux sont sensibles aux venins, mais cette sensibilité varie avec la nature du poison, l'espèce à laquelle appartient la victime et le siège de la blessure.

P. BOQUET a groupé les venins d'après leurs principales propriétés physio-pathologiques dans les quatre catégories suivantes : (4)

1° - Venins curarisants anticoagulants (type Naja tripudians)
2° - Venins curarisants coagulants (type Demansia textilis)
3° - Venins hémorragipares anticoagulants (type Bitis arietans)
4° - Venins hémorragipares coagulants (type Vipera russellii).

Les deux premières catégories sont représentées essentiellement par la famille des Elapidae. Ces venins inhibent la contraction musculaire produite par l'acétylcholine, les toxines agissant comme un curare.

La dernière catégorie de venins, fera l'objet de notre propos en ce qui concerne son action sur la coagulabilité sanguine et sur le processus inflammatoire.

Les venins de serpents sont des poisons complexes possédant des propriétés physiologiques et biologiques multiples. Cela est dû à la multiplicité de leurs constituants, qui agissent chacun pour leur propre compte. Ils constituent un véritable arsenal de substances toxiques et enzymatiques très actives.

Depuis de nombreuses années, les biochimistes se sont efforcés d'isoler des venins de serpents, les substances responsables des phénomènes toxiques observés au cours de l'envenimation.

Les venins étant des substances protéiques chargées électriquement et capables de se déplacer sous les effets d'un champ électrique, MOURA GONCALVES et POLSON en 1947, analysent par électrophorèse les venins de CROTALUS TERRIFICUS et de BOTHROPS JARARACA. Une protéase et une coagulase sont isolées du venin de Bothrops jararaca en 1956.

Puis une étude chromatographique mettra en évidence une coagulase, une phospholipase, une hyaluronidase et une phosphomono et diestérase du venin de Crotalus Terrificus.

Cinq ans plus tard, trois principes enzymatiques du venin de Bothrops Jararaca sont découverts par HABERMAN : une thrombine, une estérase et une substance libérant la bradykinine.

Ainsi, bien que les différents composants présents dans les venins, leur nature et leurs propriétés, voire leur mode d'action, soient connus, la cause de la mort qu'ils entraînent chez l'animal, voire chez l'homme, semble plus difficile à élaborer.

Les actions pharmacologiques des venins pourraient être une image des actions des enzymes présentes dans ce venin ou des substances produites par l'action de ces enzymes.

Il semble donc actuellement que les venins contiennent des enzymes capables d'intervenir sur la coagulabilité sanguine (Thèse Mugneret P.) et d'autres telles les protéases, responsables de la nécrose et de la décharge de bradykinine à partir des globulines sériques.

Dotés de plus d'un pouvoir antigénique puissant, ces venins semblent donc intervenir dans la mise en jeu du système complément.

Sans nous étendre sur les différentes modifications de l'hémostase physiologique, induite par les venins, étudions le processus pathogénique de l'envenimation où le système complément et le système kinine semblent être les médiateurs de l'inflammation dont témoigne l'oedème.

OBSERVATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

OBSERVATION 1 :

M. B... âgé de 65 ans est adressé au SAMU le 29.4.72 pour morsure de vipère, ayant eu lieu aux environs de 14 heures, au niveau de la cheville gauche.

M. B... a senti la piqûre et vu la vipère. Rentré chez lui, il présente des sueurs, lipothymies, vomissements, diarrhée. Son médecin traitant lui injecte un sérum antivenimeux puis le fait conduire au SAMU.

A son arrivée, vers 18 heures 45 : - légère cyanose - sueurs
extrémités froides TA = 10/7
(normalement : 20/10)
Pouls : 96
- douleur au niveau de la cheville gauche qui est oedématiée et cyanosée.

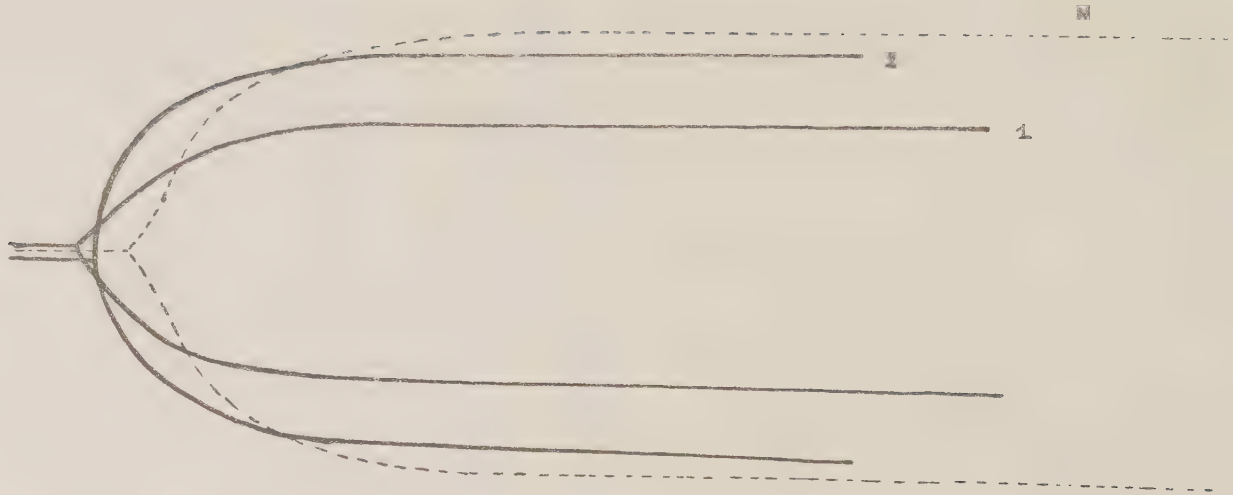
Un bilan biologique pratiqué à l'entrée montre :

. Fibrinogène 2,70 g/l
plaquettes 182 000 /mm^3
TEG sur sang total r = 7 k = 9 a = 52
IPT = 12

- Devant ce TEG perturbé, il sera mis à la calciparine, adaptée en fonction des tracés répétés.

- Traitement antiinflammatoire.

Les suites sont simples et M. B... sort le 5/5/72 avec une ordonnance de calciparine à la dose de 0,25 ml, 3 fois par jour.



N : diagramme normal type

TEG sur 1 sang total

r = 7
k = 9
a = 52

2 Plasma

r = 9
k = 4,5
a = 55

M. B... (le 29-4-72, à l'entrée)

OBSERVATION 2 :

Agée de 8 ans, la jeune D... a été mordue par une vipère dans l'après midi du 8.6.72 au niveau du cou de pied droit.

A l'entrée au SAMU vers 17 heures

- oedème de la jambe droite
- collapsus = 700 cc de glucosé hyper à 30 %
  100 mg d' hemisuccinate d'hydrocortisone toutes les 4 heures.
  normalisation rapide de la tension artérielle qui restera stable par la suite.
- Bilan de coagulation :

  fibrinogène = 2,94 g/l
  plaquettes = 200 000 /mm^3
  prothrombine = 100 %
  Von Kaulla normal

TEG	r	k	a
	12	12	40

L'enfant est mise à la Calciparine (0,20 ml toutes les 8 heures). Surveillance par TEG répétés

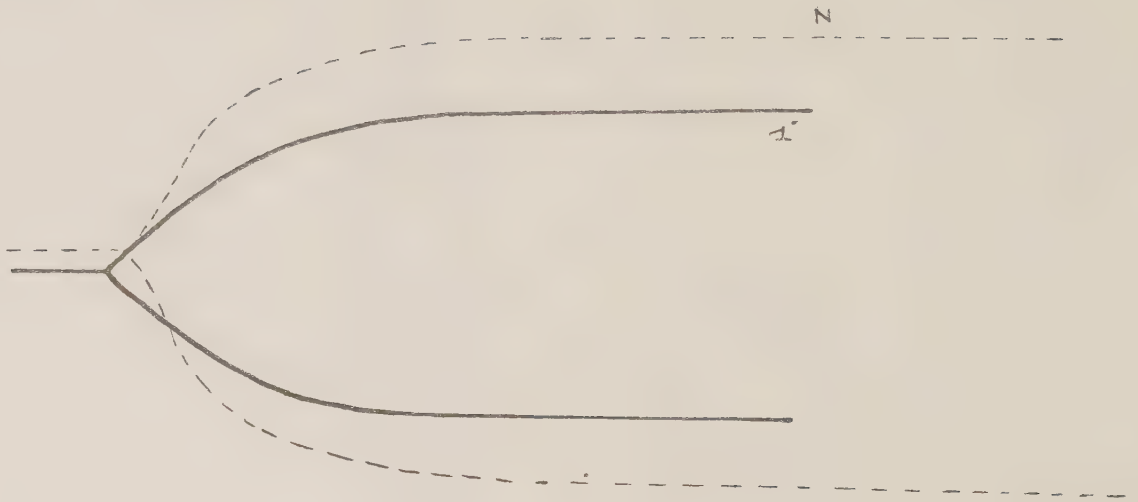
Le lendemain TEG sur sang total

r	k	a
16	17	35

plaquettes et fibrinogène sont normaux

Le 10.6. Arrêt de la calciparine - nouveau bilan de la coagulation 24 heures plus tard.

Par ailleurs
- un ECG pratiqué ne révèle aucun signe de myocardite
- étude de la fonction rénale dans la crainte d'une éventuelle atteinte : azotémie = 0,20 g/l
- Quant à l'oedème de la jambe droite, il fut atténué par des soins locaux.



N : Diagramme normal type

TEG sur 1 - Sang total

$\lambda = 12$
$k = 12$
$\alpha = 40$

Enfant D... agée de 8 ans (le 8-6-72)

OBSERVATION 3 :

Enfant U... âgé de 3 ans, adressé au SAMU le 4.6.73 à 18h 30 pour morsure de vipère vers 16 heures au niveau du 5e doigt de la main droite.

Le médecin traitant.injecte un quart d'heure plus tard
- 2 cc de sérum antivenimeux localement
  5 cc en IM

. pose un garrot

Transporté dans un centre hospitalier une demi-heure après la morsure l'examen d'entrée ne révèle pas de signes généraux - TA à 9,
localement oedème et cyanose discrets, limités au 5e doigt.

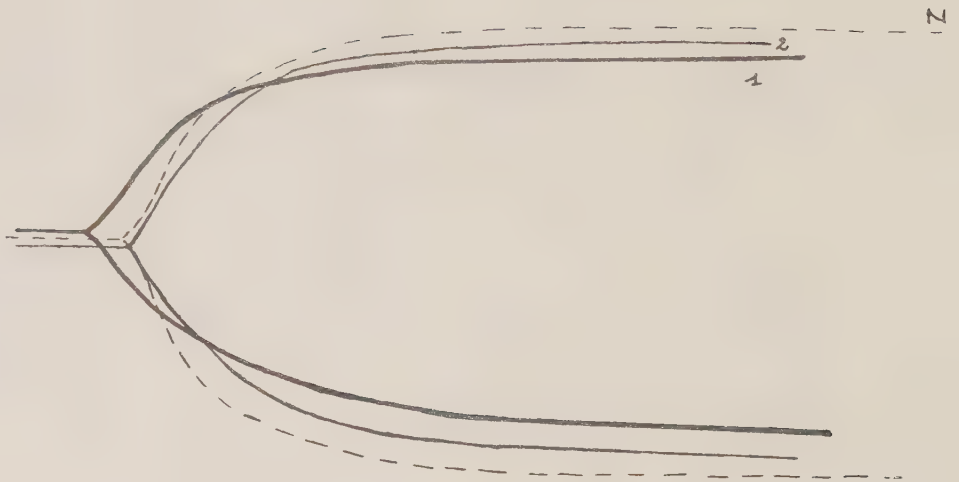
Il est adressé ensuite au SAMU

- localement, les deux points de piqûre distants de 7 mm sont bien visibles - oedème violacé du 5e doigt et de la main.
- pas de signe de choc
- Bilan biologique : TEG sur s ang total

r	k	a	IPT
10	9	47	9,7

L'enfant est mis à la calciparine (0,1 ml 4 fois par jour) et l'efficacité est suivie sur des TEG quotidiens.

L'évolution est simple et il sort le 7.6. avec une ordonnance de Calciparine.



N = diagramme normal type

TEG sur 1 = sang total 2 = plasma (malade)

1 : 10
k = 9 IPT : 9,7
a = 47

1 : 15
k = 9
a = 51,5

Enfant U... agé de 3 ans (4-6-73)

OBSERVATION 4 :

Le 6.8.73 le jeune M... âgé de 16 ans est adressé au SAMU pour une morsure de vipère à la cheville droite vers 15 heures.

Un quart d'heure après, à son arrivée dans le service, examens cardio-vasculaire et neurologique normaux.

TA = 14/8 Pouls = 128

Mise en place d'une perfusion de 500 cc de glucosé à 10 %
injection de 0,25 ml de Calciparine
" d'une ampoule de Polaramine
" " " de Soludécadron
" d'un vaccin et de Tétaglobulines antitétanique
après bilan biologique.

GR = 4 400 000 /mm^3 fibrinogène = 2,75 g/l
GB = 3 400 /mm^3 T.P. = 100 %
Plaquettes = 120 000/mm^3 Glycémie = 1,45 g/l

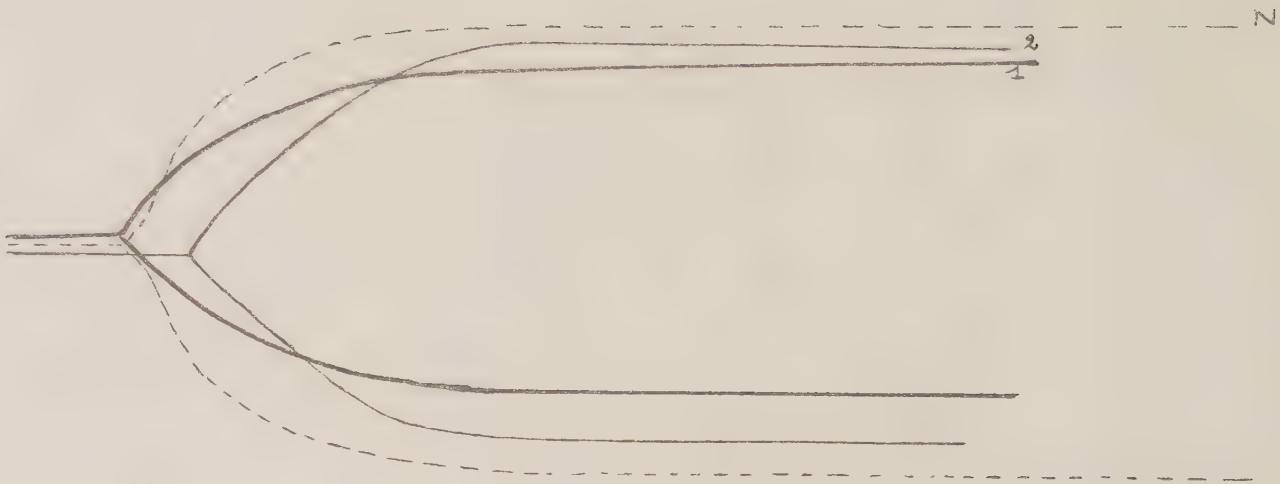
	r	k	a	IPT
TEG sur sang total =	12	10,5	42	6,8
" plasma =	21,5	10	54	
Test de transfert	14,5	6	65,5	

Traitement par Calciparine : 0,3 ml 4 fois par jour
Alphachymotrypsine : 4 comprimés par jour.

Le 7.8. Oedème volumineux, mais non douloureux, de toute la jambe droite avec impotence fonctionnelle. Poursuite du traitement, adapté aux bilans répétés de la coagulation.

Evolution rapidement favorable avec retour à l'isocoagulabilité - Remontée du fibrinogène à 5,76 g/l
" des plaquettes à 200 000/mm^3

Il sort le 9.8.73 avec de la Calciparine.



N : diagramme normal type

TEG sur 1 sang total

r = 12

k = 10

a = 42

2. plasma

r = 21,5

k = 10

a = 54

M. M. . âgé de 16 ans (6-8-73)

OBSERVATION 5 :

Mr. H...., 23 ans

morsure de vipère vers midi le 18 septembre 1973 au niveau de l'annulaire droit.

Admission dans un centre hospitalier :

- 100 mg hydrocortisone
- 1 million de Péni-Coli
- 1 ampoule de sérum antivenimeux

Apparition d'un volumineux oedème au niveau de la main et de l'avant-bras droits.:

transfert au S.A.M.U.

TA = 14/10 pouls = 54

examen local : . douleur intense
. auréole violette au point de piqûre
. oedème de tout le membre supérieur

examen général : cardio-respiratoire et neurologique normaux

Bilan biologique :

- numération formule sanguine
- ionogrammes
- bilan de coagulation : . taux de Prothrombine
. fibrinogène
. temps de céphaline - kaolin
. TEG (sang total,plasma, test de transfert)

Traitement :

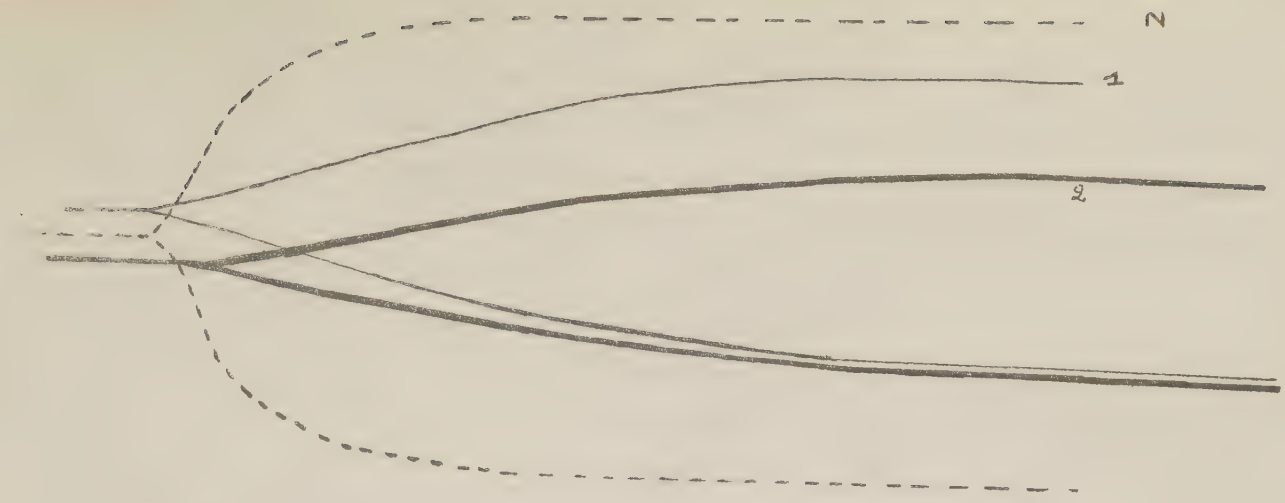
calciparine : 0,35 ml toutes les 6 heures

séro-anatoxinothérapie antitétanique

- Dans la nuit du 1er au 2ème jour, chute de la T.A. à 9/4 :
. perfusion de plasma humain
. antalgiques (Aspégic puis Baralgine IV)

OBSERVATION 5 :

Mr. H.... 23 ans - morsure au niveau de l'annulaire droit vers midi		T E G sur sang total	T E G sur plasma	test de transfert
18-9-73 à 21 H. 30 Avant calciparine	r	15	23	
	k	38	62	
	a	36	25,5	
19-9-73 calciparine = 0,35 x 3	R	16		
	k	14		
	a	33		
20-9 calciparine = 0,35 x 4	r	20	38,5	16,5
	k	26,5	34	11,5
	a	28	36,5	60
21-9 calciparine 0,30 x 4	r	14	19,5	17,5
	k	16,5	10	10,5
	a	32	56	52
22-9 calciparine 0,30 x 4	r	23	38,5	26
	k	26	27,5	15
	a	26	52,5	51,50
23-9 calciparine 0,25 x 4	r	16	32	19,5
	k	15,5	20,5	11
	a	33,5	38,5	49,5
24-9 calciparine 0,20 x 4	r	22,5	22,5	19
	k	18	13	11
	a	31	49	56



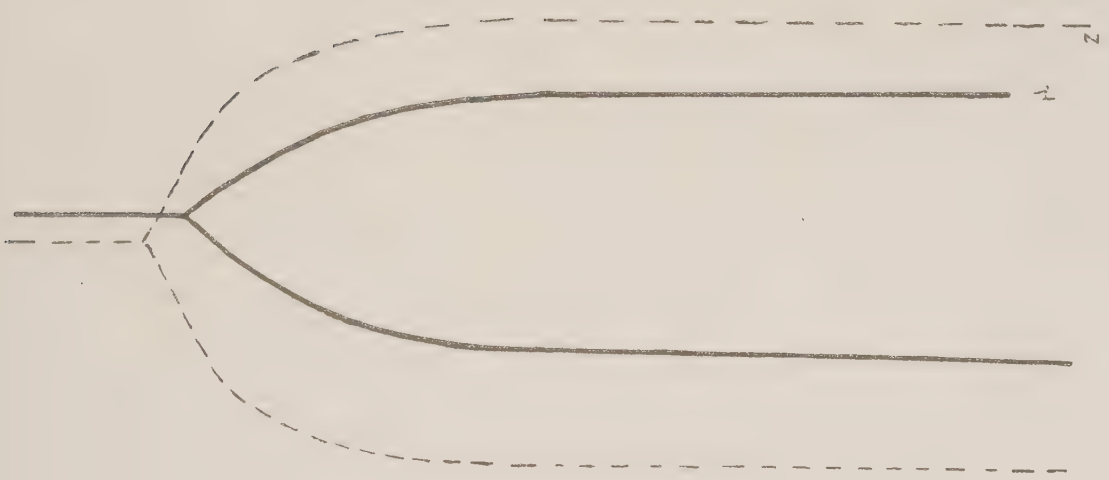
N : diagramme normal type

TEG sur 1- sang total 2- plasma N

r : 15	r : 13	15	IPT : 1,4
k : 38	k : 62	5-	(N : 5 à 10)
a : 36	a : 25,5	35	

AVANT Héparinothérapie (18-9-73 20h30)

M. H... 23 ans



N = diagramme normal type

TEG sur 1 sang Total

r : 16	
k : 14	(19-9-73)
a : 33	

APRÈS Héparinothérapie

- Au 2ème jour : bon état général

localement = oedème volumineux,

écchymotique et phlycténulaire au niveau de la dernière phalange de l'annulaire droit, intéressant également la main et l'avant-bras, associé à de violentes douleurs, en dehors de toute mobilisation.

Nouveau bilan de coagulation

calciparine	0,35 x 4
Baralgine	IV
chymoral per	os

- le 3ème jour : poursuite de la calciparine (0,30 x 4) associée à un traitement anti-inflammatoire

Amélioration du TEG.

Les suites sont simples et Mr. H... quitte le service le 6ème jour avec un traitement de calciparine (0,15 x 3), sous contrôles biologiques.

OBSERVATION 6 :

M. L..., 14 ans est hospitalisé au SAMU le 27/06/75 pour morsure de vipère à l'index gauche, ayant eu lieu aux environs de 15 H.

A son admission, pas de signe de choc.

Localement index blanchâtre, froid, non douloureux.

La main est le siège d'un volumineux oedème, douloureux, cette douleur irradie au niveau du creux axillaire.

Un bilan biologique est pratiqué et le traitement suivant institué

- 1 g hydrocortisone en IV
- 0,3 ml calciparine puis 0,2 x 4 fois par jour
- tétaglobulines + vaccin antitétanique
- mise en place d'une perfusion
- 8 comprimés de Surgam /j
- 8 gélules de Totapen + ultra-levure/j.

le 28/6/75

bon état général

A l'examen local : aspect violacé des dernières phalanges de l'index. Volumineux oedème de la main et du bras gauche, avec douleur irradiant au niveau du creux axillaire.

Existence de marbrures au niveau du membre supérieur gauche avec impossibilité de prendre les pouls.

Il n'existe ni fébricule, niadénopathie.

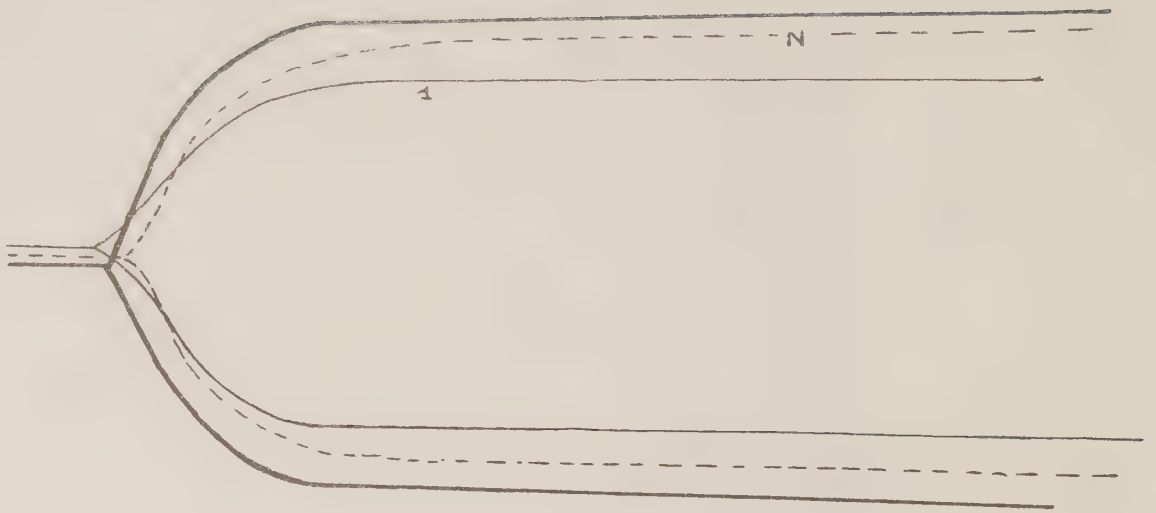
Le traitement est poursuivi avec :

calciparine : doses fonction du TEG

Surgam

Totapen + ultra-levure

Le malade quitte le service le 3/7/75 avec calciparine 0,10 x 4 par jour avec contrôles biologiques à effectuer.



N: diagramme normal type

TEG sur

1- Sang total
r = 9
R = 9,5
a = 45

3. Test de Transfert
r = 9,5
R = 4,5
a = 63

M. L... 14 ans (27-6-75)

HEMOSTASE PHYSIOLOGIQUE ET EXPRESSION BIOLOGIQUE D'UNE COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

HEMOSTASE PHYSIOLOGIQUE

La fluidité est pour le sang l'état physiologique; elle résulte d'un équilibre entre deux tendances opposées, la coagulation et la fibrinolyse. Chacune de ces fonctions, représentée par des systèmes ayant entre eux une grande analogie, est elle-même à l'état normal, le résultat d'un équilibre entre des couples d'activateurs actifs sur un substrat et d'inhibiteurs. Très schématiquement cette notion d'équilibre peut être représentée par une balance simulant dans son ensemble la fonction coagulolytique.

I - Les acteurs de l'hémostase

On connaît le rôle essentiel que jouent les plaquettes et le calcium dans l'hémostase.

a) Le phénomène plaquettaire dans le mécanisme fibrinogénérateur a un rôle capital

Se présentant sous forme de disques plats de 2 à 4 µ de diamètre dans le sang circulant, elles sont au nombre de 200 000 à 350 000 par millimètre cube de sang chez le sujet normal. Issues de la lignée mégacaryocytaire, les plaquettes sont formées dans la moelle osseuse. Leur durée de vie normale est de 8 à 10 jours; les 2/3 environ du nombre total de thrombocytes circulent, 1/3 étant séquestré dans la rate. En plus des constituants habituels de toute cellule, les plaquettes renferment deux protéines particulières : la thrombosthénine et le facteur antihéparine (facteur 4). En outre, elles sont à leur surface, riches en phospholipides membranaires dont l'effet catalytique dans la thromboplastinoformation endogène revêt une grande importance, dans la physiologie comme dans la pathologie.

D'autres protéines, comme le fibrinogène, le facteur XIII, le facteur 2, des amines vaso-actives comme la sérotonine entrent également dans l'équipement chimique des plaquettes.

b) Le calcium est également un élément prépondérant

Il existe dans le sang sous la forme de métal non diffusable fixé aux protéines, de calcium non ionisé ou de calcium diffusible ionisé. Cette dernière forme est la plus importante dans la biologie de la coagulation.

Le calcium agit surtout au temps plasmatique de la coagulation.

II - Les facteurs de l'hémostase

Ce sont les différents facteurs de la coagulation. Ces facteurs plasmatiques sont désignés dans la nomenclature internationale, par un chiffre romain.

Les facteurs purement plaquettaires ont un numéro indiqué en chiffre arabe.

Quant aux facteurs de la fibrinolyse, ils n'ont pas encore été tous inventoriés à ce jour.

Parmi les différents facteurs de la coagulation certains, tels le calcium (facteur IV), le facteur Hageman (facteur XII), le fibrinogène (facteur I) ont un rôle à jouer également aux temps pariétal et thrombodynamique de la fonction hémostatique. Les facteurs de la coagulation sont des protéines du groupe des globulines : alpha, béta ou gamma- globuline, à l'exception de la thromboplastine tissulaire et du facteur plaquettaire n° 3, qui sont des complexes lipoprotéiques. En effet, la thromboplastine tissulaire est un complexe lipoprotéique constitué par le facteur lipidique de BORDET HOWELL thermostable, et le facteur protéique de CHARGAFF thermolabile.

Le facteur plaquettaire n° 3 est le facteur lipidique le plus important. Stable à la conservation, peu absorbable par le sulfate de baryum, retrouvé en partie dans le sérum et non influencé par les dérivés du dicoumarol, son activité l'apparente aux céphalines.

Quant aux facteurs protéiques, selon leurs propriétés d'absorption, de stabilité et de sensibilité aux dérivés du dicoumarol, on peut les classer en 3 groupes :

GROUPE I	Labiles non absorbables Synthèse sans vit K	Facteurs VIII, V
GROUPE II	Stables Absorbables Synthèse avec vit K	Facteurs IX,II,VII,X
GROUPE III	Stables Non absorbables Synthèse sans vit K	Facteurs XII,XI,I, XIII, plasminogène

FACTEURS PLASMATIQUES

FACTEUR	I	Fibrinogène
	II	Prothrombine
	III	Thromboplastine
	IV	Calcium
	V	Proaccélérine et accélérine (VI)
	VII	Proconvertine et convertine
	VIII	Facteur antihémophilique A
	IX	Facteur antihémophilique B
	X	Facteur stuart
	XI	Facteur P.T.A. (Plasma thromboplastine antécédent) - facteur antihémophilique C
	XII	Facteur Hageman
	XIII	Facteur stabilisant de la fibrine (F.S.F.)

FACTEURS PLAQUETTAIRES

n° 2 Facteur accélérateur de la Fibrinoformation

n° 3 Facteur prothromboplastique lipidique

n° 4 Facteur antihéparine

le Facteur n° 1 désignait un Facteur labile qui ne serait pas différent de l'accélérine plasmatique absorbé sur les plaquettes

FACTEURS DE LA LYSE

Plasminogène

Proactivateur

L'équilibre entre la production continue par les organes formateurs (surtout hépatique), et leur destruction régulière par protéolyse (poumons), entraîne une stabilité du taux de ces différentes globulines.

L'hépatocyte assure la synthèse normale de ces facteurs protéiques. Pour la synthèse des facteurs absorbables du groupe II la vitamine K agit comme catalyseur d'oxydo-réduction. Les vitamines K sont des vitamines liposolubles, d'origine double exogène, alimentaire, végétale ou animale, et endogène par la flore intestinale saprophyte. Elles ne peuvent être absorbées que par la muqueuse intestinale et parvenir au foie par le système porte qu'en présence de bile.

II - L'hémostase

L'hémostase spontanée fait intervenir trois sortes de facteurs : vasculaires, plaquettaires, et plasmatiques qui se succèdent dans le temps et déterminent schématiquement trois temps essentiels, en réalité intriqués in vivo

A) Le temps pariétal ou vasculaire

Le temps vasculaire correspond à la vaso-constriction réflexe immédiate, mais transitoire, des petits vaisseaux qui ont été lésés. L'accomplissement du temps pariétal nécessite une structure anatomique et une solidité normales des parois vasculaires ainsi qu'une vasoconstriction normale des petits vaisseaux traumatisés. Le premier temps de l'hémostase est étroitement solidaire du temps plaquettaire qui lui succède chronologiquement. Les plaquettes interviennent d'ailleurs dans le temps vasculaire lui-même en maintenant l'intégrité des vaisseaux par colmatage des brèches spontanées ou provoquées au niveau des parois vasculaires et en assurant une vaso constriction efficace par l'apport, au lieu de la lésion, d'adrénaline, de noradrénaline et de sérotonine véhiculées à leur surface.

L'intervention plaquettaire est donc un élément capital des mécanismes fibrino générateurs.

L'adhésion des plaquettes aux fibres de collagène, à la membrane basale, et à certains corps est la première manifestation. Il s'agit davantage d'un phénomène biophysique que d'une réaction biochimique. Cette adhésion se

traduit par une immobilisation et un rassemblement des éléments figurés en un point d'élection. Ainsi fixées les plaquettes subissent des modifications morphologiques notables à type de rupture de leur membrane cytoplasmique, de l'augmentation de leur volume (phénomène de SWELLING) avec vacuolisation et modification de la répartition intra-cytoplasmique de leurs éléments. A ce stade, les plaquettes se vident brutalement de nombre de leurs constituants (phénomène de "release") en empruntant l'énergie nécessaire à la dégradation de l'A.T.P. en A.M.P.. Les substances libérées au cours de ce processus secrétoire actif sont principalement :

- de l'A.D.P.
- des catécholamines, de la sérotonine
- le facteur plaquettaire n° 2, accélérateur de la fibrino formation
- le facteur plaquettaire n° 3 prothromboplastique lipidique, et le facteur n° 4 antihéparine.

Ce phénomène est induit par la thrombine, diverses enzymes protéolytiques (notamment les venins), des complexes antigène-anticoprs, l'A.D.P., etc. L'A.D.P. d'origine plaquettaire, l'adrénaline, le fibrinogène, le facteur anti-Willebrand, le facteur 4 anti-héparine , induisent l'agrégation réversible des plaquettes en présence d'ions calcium ou magnésium.

B) Le temps plasmatique

Le temps plasmatique aboutit, par des réactions enzymatiques en chaîne, avec la participation d'un facteur plaquettaire libéré dans le plasma, à la formation proprement dite du caillot. C'est au cours de ce temps plasmatique ou coagulation proprement dite, que s'effectue la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble donnant une trame au caillot.

Dans ce temps plasmatique, trois étapes se succèdent chronologiquement :

1°) La THROMBOPLASTINOFORMATION

Elle représente l'élaboration d'un enzyme spécifique de la transformation de la prothrombine en thrombine. Cet enzyme est le résultat de l'interaction de plusieurs facteurs, différents par leur nature et leur origine, qui en tant que substrats ou enzymes, sont isolément inactifs.

A l'état physiologique, deux systèmes permettent l'élaboration d'une thromboplastine active, et suivant l'origine exogène ou endogène du substrat principal par rapport au sang lui-même, on distingue le système intrinsèque et le système extrinsèque.

a) La thromboplastinoformation intrinsèque

Ou endogène puisqu'elle s'effectue à partir de facteurs endogènes appartenant en propre au sang circulant : un facteur plaquettaire et six facteurs plasmatiques.
Leurs interactions sont amorcées par le "phénomène contact". Les facteurs contacts sont inactifs dans le sang circulant. Pour pouvoir intervenir dans les mécanismes fibrinogénérateurs, il faut donc qu'ils s'activent. Cette activation pour laquelle la présence de calcium n'est pas nécessaire, s'effectue lorsque ces facteurs sont mis au contact d'une surface mouillable.

Les facteurs contacts sont représentés par deux globulines du plasma qui sont progressivement amenées à l'activité, ce sont les facteurs XII ou Hageman et XI ou facteur P.T.A. (plasma thromboplastine antécédent). Pour Rattnoff et Collaborateurs, le facteur XII activé en premier par le contact se comporterait comme un enzyme capable de convertir le facteur XI en substance active.
En présence de calcium, ce couple de facteurs amène à l'activité le facteur IX (facteur antihémophilique B). L'union des 2 globulines antihémophiliques pour former l'élément protéique de la thromboplastine endogène est alors possible. Avec l'intervention du facteur plaquettaire n° 3 qui est libéré par les plaquettes lors de leur métamorphose visqueuse, et qui représente le chaînon lipidique de la protéine, le complexe lipoprotéique d'origine endogène est formé. Pour devenir une thromboplastine, ce complexe doit réagir avec deux facteurs plasmatiques, le facteur X (facteur Stuart) et le facteur V (proaccélérine). Ainsi l'enzyme protéolytique formé est une association de facteur V et X autour d'une micelle phospholipidoprotéique. Parallèlement, les mécanismes fibrinogénérateurs peuvent être induits, non plus par les plaquettes et les facteurs "contact", mais par des facteurs contenus dans les cellules : c'est la thromboplastinoformation extrinsèque

En effet, les cellules vasculaires peuvent libérer une thromboplastine tissulaire (facteur III), lipoprotéine sans activité thromboplastique. Son activation par trois facteurs plasmatiques en présence de calcium la transforme alors en

thromboplastine. Ces facteurs sont le facteur VII (proconvertine) (qui n'intervient pas dans le système endogène), le facteur X (facteur Stuart), et le facteur V (proaccélérine). Cet enzyme actif est alors à même d'induire les stades ultérieurs de la coagulation. Si ce système extrinsèque est insuffisant à l'état normal pour suppléer le précédent dans certaines conditions pathologiques, ces produits cellulaires représentent parfois un potentiel thrombodynamique considérable.

Si ces 2 systèmes constituent deux voies indépendantes, ils conduisent au même résultat, la transformation de la prothrombine en thrombine.

2°) LA THROMBINOFORMATION

La thromboplastine induit le déroulement du deuxième stade de la coagulation.

La prothrombine ou facteur II est une alpha glucoprotéine qui, sous l'action de la thromboplastine, commune aux deux systèmes, est rapidement dégradée en produits intermédiaires et libération finale, en même temps que la thrombine, de fragments inactifs. La scission de la prothrombine sous l'action protéolytique de la thromboplastine se fait en présence de calcium, et au stade des derniers intermédiaires, les facteurs V et VII assurent la rapidité de la génération de la thrombine, la thrombine elle-même autoaccélérant sa génération.

La thrombinoformation a tendance à être excessive. En effet, I ml de plasma contient environ 0,I mg de prothrombine. A ce poids de thrombine correspond 250 u d'enzyme actif, c'est-à-dire que pour un caillot qui s'est constitué dans un volume de plasma correspondant à I ml, il s'est formé assez de thrombine pour coaguler 250 ml de fibrinogène, ce qui revient à dire, qu'il peut apparaître, dans IO ml de plasma, une quantité de thrombine suffisante pour coaguler l'ensemble de la masse sanguine d'un individu. Une telle surproduction prouve la puissance considérable d'inhibiteurs spécifiques que nous étudierons un peu plus loin.

La thrombine est un enzyme protéolytique dont le poids moléculaire est d'environ 32 000. Elle est constituée par deux chaînes polypeptidiques. Son site enzymatique est inhibé par le di- isopropyl fluorophosphate (D.F.P.) C'est grâce à cette activité protéolytique que la thrombine induit le déroulement du troisième stade de la coagulation au cours duquel le fibrinogène va se transformer en fibrine.

3°) LA FIBRINOFORMATION

Depuis les travaux de BAILLEY, SEEGERS, LORAND et LAKI, on sait que la génération de la fibrine insoluble s'effectue en trois étapes successives, à partir de son précurseur, le fibrinogène soluble.

- Au cours de la première étape, celle de la protéolyse, le fibrinogène, par une hydrolyse, est scindé en trois molécules :

. Deux fibrino-peptides A et B
. Une grosse molécule de monomères de fibrine
. et un résidu d'hydrate de carbone libéré par la protéolyse

- La deuxième étape est celle de la polymérisation des monomères de fibrine. Elle est progressive et débute par la formation de polymères intermédiaires (polymérisation transversale). Cette union se ferait par des liaisons hydrogène entre histidine et tyrosine.

Lorsque ces polymères ont atteint une concentration critique, il se produit un phénomène spontané de séparation des phases, et se constitue alors une structure fibrillaire très caractéristique.

Ce phénomène est réversible, et les polymères obtenus au cours de cette étape sont constitués de fibrine soluble dans l'urée.

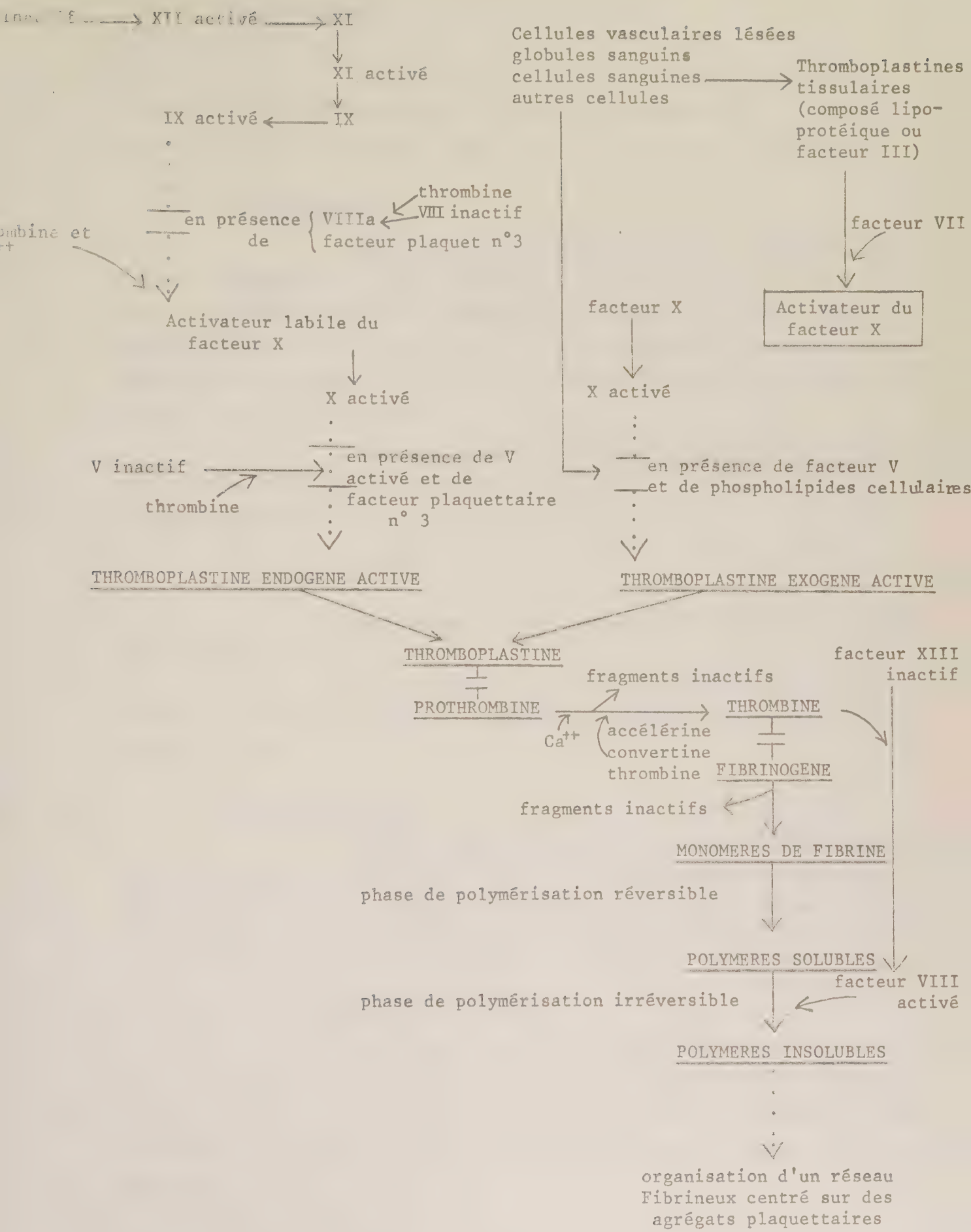
- La troisième étape correspond à la transformation de la fibrine soluble dans l'urée en fibrine insoluble dans l'urée.

Cette étape est dite de stabilisation de la fibrine ; en effet, sous l'action du facteur XIII inactif dans le plasma, mais qui serait activé par la thrombine en présence de calcium en facteur stabilisant la fibrine, la polymérisation devient irréversible et conditionne alors les qualités hémostatiques du caillot. Le deuxième temps de l'hémostase est alors terminé. Avant d'envisager le troisième temps ou temps thrombodynamique de la coagulation, il nous faut parler des inhibiteurs spécifiques qui, face à ce potentiel thrombodynamique, freinent le déroulement des mécanismes fibrinogénérateurs.

4°) LES INHIBITEURS

Il semble que sur le plan physiologique strict, parmi les inhibiteurs, encore appelés antithrombines, deux aient une grande importance, un troisième étant largement utilisé en thérapeutique et le quatrième étant un produit de dégradation du fibrinogène.

SYSTEME COAGULANT



ANTITHROMBINE I

Elle est représentée par la fibrine. La capacité d'absorption de la thrombine sur la fibrine est considérable : un caillot formé par 1 ml de plasma peut fixer plus de mille unités de thrombine.

ANTITHROMBINE II

Elle est encore appelée cofacteur de l'héparine, parce qu'elle n'acquiert son pouvoir inhibiteur qu'associée à l'héparine. L'héparine est un mucopolysaccharide présent dans la plupart des tissus. Depuis les travaux d'Holmgren et Wilander, on sait que l'inhibiteur est concentré dans les granules des mastocytes. L'héparine interfère avec l'action spécifique de la thrombine sur le fibrinogène.

En outre, ce système héparine - antithrombine II possède une forte activité inhibitrice sur les facteurs de la thromboplastinoformation et sur certaines fonctions des plaquettes.

ANTITHROMBINE III

Appelée encore antithrombine progressive, elle inactive la thrombine.

Mais il ressort des travaux de LYTTLETON que l'antithrombine III et le cofacteur de l'héparine, pourraient n'être qu'un seul et même facteur.

ANTITHROMBINE IV

Elle est engendrée par les réactions fibrinolytiques qui se déroulent après la formation de fibrine. Une activité antithrombinique a également été attribuée à d'autres protéines sériques et, si on peut en admettre l'existence, le mode d'action n'est pas connu.

C) Le temps thrombodynamique

Le troisième temps de l'hémostase ou temps thrombodynamique, comprend d'abord une phase constructive. En effet,le caillot physiologique n'est pas seulement fait de protéines coagulées, il renferme également des éléments cellulaires qui avec la fibrine conditionnent son évolution morphodynamique.

ANTITHROMBINE I

Elle est représentée par la fibrine. La capacité d'absorption de la thrombine sur la fibrine est considérable : un caillot formé par 1 ml de plasma peut fixer plus de mille unités de thrombine.

ANTITHROMBINE II

Elle est encore appelée cofacteur de l'héparine, parce qu'elle n'acquiert son pouvoir inhibiteur qu'associée à l'héparine. L'héparine est un mucopolysaccharide présent dans la plupart des tissus. Depuis les travaux d'Holmgren et Wilander, on sait que l'inhibiteur est concentré dans les granules des mastocytes. L'héparine interfère avec l'action spécifique de la thrombine sur le fibrinogène.

En outre, ce système héparine - antithrombine II possède une forte activité inhibitrice sur les facteurs de la thromboplastinoformation et sur certaines fonctions des plaquettes.

ANTITHROMBINE III

Appelée encore antithrombine progressive, elle inactive la thrombine.

Mais il ressort des travaux de LYTTLETON que l'antithrombine III et le cofacteur de l'héparine, pourraient n'être qu'un seul et même facteur.

ANTITHROMBINE IV

Elle est engendrée par les réactions fibrinolytiques qui se déroulent après la formation de fibrine. Une activité antithrombinique a également été attribuée à d'autres protéines sériques et, si on peut en admettre l'existence, le mode d'action n'est pas connu.

C) Le temps thrombodynamique

Le troisième temps de l'hémostase ou temps thrombodynamique, comprend d'abord une phase constructive. En effet,le caillot physiologique n'est pas seulement fait de protéines coagulées, il renferme également des éléments cellulaires qui avec la fibrine conditionnent son évolution morphodynamique.

L'édification du coagulum correspond aux deux aspects de la phase constructive : la synérèse et la rétraction.

. La synérèse correspond à l'édification d'une trame fibrineuse qui donne au caillot sa structure définitive, mais elle n'est possible qu'en présence de plaquettes intactes.

. A cet aspect succède la rétraction qui résulterait de phénomènes physico-chimiques.

. Au total, il se produit une évolution dynamique du caillot par une contraction des agrégats plaquettaires, pour que celui-ci ait une valeur hémostatique efficace. Mais ce caillot fibrineux va subir un nouveau processus physiologique qui va l'éliminer en 60 à 72 heures après la coagulation. Ainsi commence une phase destructive correspondant aux mécanismes fibrinolytiques.

1°) Le système activateur

La plasmine n'existe pas en tant que telle dans le sang circulant, mais sous la forme d'un précurseur plasmatique inactif : le plasminogène.

La transformation du plasminogène en plasmine se fait sous l'influence d'activateurs soit d'origine tissulaire, soit d'origine plasmatique.

Les activateurs tissulaires agissent directement sur le plasminogène, on les appelle fibrinokinases. Ils existent partout dans les tissus et les secrétions, telle l'urokinase dans l'urine par exemple.

La synthèse du précurseur de la plasmine s'effectuant dans le parenchyme hépatique, le foie ne contient pas d'activateurs tissulaires.

L'activateur plasmatique n'existe dans le plasma que sous la forme de son précurseur : un proactivateur dont l'activation est réalisée par des lysokinases. Celles-ci sont des produits cellulaires libérés par différents organes, des tissus en état de souffrance ou d'une manière plus générale, par les parois vasculaires. Le facteur XII (facteur Hageman) joue également un rôle de premier plan dans le déclenchement du processus fibrinolytique. Ainsi il est curieux de constater que le facteur qui amorce la coagulation intrinsèque est celui qui participe à l'activation du plasminogène.

Lorsqu'un dépôt de fibrine se constitue sur la paroi vasculaire, des "kinases" émises spontanément par ces parois s'unissent avec le plasminogène circulant, en donnant un complexe "plasminogène-kinases" capable de transformer d'autres molécules de plasminogène en plasmine. Ainsi le plasminogène humain a un double avenir potentiel, à savoir qu'il est capable de se transformer en activateur après s'être uni à des kinases, et que sous l'influence de complexes plasminogène-kinases il peut se transformer en plasmine.

C'est en tenant compte de cette potentialité évolutive qu'il a été dénommé plasminogène pro activateur. La plasmine a une affinité très marquée pour la fibrine. Mais elle est également, de par sa nature enzymatique protéolytique, capable d'hydrolyser de nombreuses autres molécules protéiques, tels les facteurs I (fibrinogène), V (proaccélérine), VIII (antihémophilique A),XIII (facteur stabilisant la fibrine) et le complexe protamine-héparine.

La protéolyse de la fibrine entraîne la libération de produits de dégradation de la fibrine. Ils développent une action inhibitrice de la thrombine (antithrombine II), d'où leur action anticoagulante complexe. Ils augmentent, aussi la perméabilité capillaire, gênent la polymérisation des monomères de fibrine et déprimment l'activité plaquettaire. Les mécanismes fibrinolytiques ont également une certaine analogie avec les mécanismes fibrinogénérateurs, par le fait d'un équilibre entre système activateur et système inhibiteur.

Les inhibiteurs interviennent de deux manières ; soit aux deux niveaux de l'activation du plasminogène, à savoir :

- L'accouplement des Kinases au plasminogène-proactivateur et l'action du complexe plasminogène-proactivateur sur les autres molécules de plasminogène.

Soit au niveau de la plasmine elle-même :

- Ces antiplasmines qui peuvent être tissulaires, plasmatiques ou plaquettaires, peuvent être déviées de leur fonction spécifique par la fibrine. D'autre part, l'héparine en diminuant l'activité des inhibiteurs de l'activation des antiplasmines et du plasminogène, joue aussi un rôle profibrinolytique complémentaire de son rôle anticoagulant.

L'équilibre coagulolytique physiologique peut être rompu de différentes manières et en particulier dans le sens d'une hyperactivité des mécanismes fibrinogénérateurs par rapport à celle des mécanismes réactionnels fibrinolytiques. Parmi les états morbides qu'un déséquilibre coagulolytique thrombogène généralisé peut entraîner, le syndrome de consommation constitue un cadre particulier.

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il s'agit d'un processus pathogénique commun à un grand nombre de syndromes cliniques, médicaux, chirurgicaux et obstétricaux d'étiologies très diverses.

Il est responsable, dans les formes aiguës, d'hémorragies gravissimes localisées à un organe vital ou généralisées, entraînant, le plus souvent, une issue fatale, pouvant être consécutive, dans certaines formes subaiguës ou chroniques, aux lésions irréversibles d'une nécrose organique étendue.

Cette "escalade" pathologique concerne l'équilibre coagulolytique du sang et met en jeu, en les exagérant et en les accélérant, les possibilités réactionnelles physiologiques de la fonction hémostatique. Dans les formes aiguës et subaiguës des C.I.D., représentant un des aspects du syndrome improprement appelé "de défibrination", il se déroule en trois périodes.

- Première période : elle est de durée variable, caractérisée par l'installation d'une hypercoagulabilité d'intensité croissante associée à une stase. Cette hypercoagulabilité revêt généralement la forme classique, chronométrique, en rapport avec une hyperactivité thromboplastique du système extrinsèque ou intrinsèque ou des deux à la fois, mais elle peut être structurale pure ou liée à une hyperadhésivité des plaquettes capables, à elles seules, d'obstruer les vaisseaux de petit calibre.

- Deuxième période : caractérisée par l'apparition du syndrome hémorragique.

L'activité thromboplastique potentielle persiste, mais ne se manifeste plus par une hypercoagulabilité, car il y a consommation dans la circulation capillaire, des substrats du système coagulant, en particulier des facteurs I (fibrinogène), II (prothrombine), des activateurs et des plaquettes.

Quand bien même la thromboplastinoformation resterait en hyperactivité, si dans le déroulement normal de la coagulation manquent certains enchaînements, une hypocoagulabilité s'installe entraînant des hémorragies, malgré une hypercoagulabilité potentielle persistante. A la fin de la seconde période, le syndrome hémorragique traduit une coagulopathie par défaut, d'autant plus sévère

que les facteurs déprimés seront plus nombreux, et que les résidus de la fibrinoformation tendent, par leur activité antithrombinique, à accroître encore l'hypocoagulabilité.

Mais, au cours de la troisième période, ce syndrome va encore s'aggraver, car les dépôts fibrineux disséminés au cours de la première et au début de la deuxième période, vont induire une fibrinolyse réactionnelle. Ainsi la progression d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée passe par les trois phases et il est essentiel de pouvoir préciser le stade évolutif du processus par des épreuves biologiques.

L'homéostasie des facteurs de coagulation à l'état normal résulte d'un équilibre entre la synthèse hépatique et la thrombocytopoïèse d'une part, et la destruction réticulohistiocytaire d'autre part. Une augmentation de la production maintenant l'équilibre des valeurs normales peut s'opposer à une consommation accrue.

Mais le foie, organe noble, cible de choix, dans tous processus de choc aigü, entraîne de par une synthèse défaillante, un déséquilibre immédiat.

De plus, un chiffre normal de plaquettes ou une fibrinogénémie à 3 g peuvent néanmoins évoquer une consommation si ces paramètres étaient anormalement élevés avant même l'éclosion du phénomène. Ainsi le tableau classique peut n'être pas obligatoire et peut, même incomplet, conserver toute sa valeur si à des signes directs de consommation s'associent des manifestations indirectes telles la présence de produits de dégradation ou la mise en évidence d'une activité fibrinolytique ou antithrombinique.

Au cours de la première période, le diagnostic de C.I.D. ne diffère pas de celui d'une hypercoagulabilité, mais son diagnostic est d'une grande importance car il impose d'entreprendre un traitement préventif qui n'en sera que d'autant plus efficace. Un raccourcissement de la durée de la coagulation peut être mesuré par les tests explorant la coagulabilité normale, tel le temps de coagulation. Il met en évidence une hypercoagulabilité chronométrique, mais sa sensibilité quant au mode de prélèvement, et vis à vis de troubles mineurs, limite son intérêt.

Le temps de recalcification plasmatique, ou temps de HOWELL, lui aussi est peu sensible aux hypercoagulabilités. Le raccourcissement du temps global de coagulation affecte peu la thrombine et la fibrinoformation, car c'est essentiellement la thromboplastinoformation qui, en étant la plus longue dans les processus de la coagulation porte la plus grande part de responsabilité de l'aspect chronométrique de l'hypercoagulabilité. Quant à la thromboplastinoformation endogène, il est évident qu'une hyperplaquettose, une libération de thromboplastine ou d'équivalents thromboplastiques cellulaires, un taux abaissé d'antithrombine, jouent un rôle dans l'hypercoagulabilité chronométrique. La thrombino et la fibrinoformation se déroulent en un temps assez bref, environ 15 secondes, exploré par le temps de QUICK. Même si un très important raccourcissement survient au niveau de ces deux étapes, il reste sans effet particulier sur la coagulation globale, le corollaire étant qu'une augmentation du temps de Quick n'équivant pas à une hypercoagulabilité. La thromboélastographie est la méthode de choix pour étudier la vitesse du déroulement des mécanismes fibrinogénérateurs, les qualités dynamiques et mécaniques du caillot.

Cette capacité évolutive du caillot qui représente le temps thrombodynamique de l'hémostase, est liée à différents paramètres tels les plaquettes le fibrinogène, le calcium, le facteur stabilisant de la fibrine et l'hématocrite.

Ainsi, pour évaluer tous les facteurs cellulaires et plasmatiques dont dépend la coagulabilité structurale, l'examen thromboélastographique doit être fait sur le sang total décalcifié, car sur plasma, le tracé ne tient pas compte des paramètres globulaires, de l'hématocrite globulaire et de l'hématocrite, dont l'importance est à la fois biochimique et mécanique. Mais c'est surtout au cours de la seconde période de la C.I.D. que s'exprime la consommation d'un certain nombre de facteurs utilisés dans la formation de microthrombi mais aussi éliminés de la circulation générale par le système des macrophages mononuclées.

Deux particularités caractérisent cette hypocoagulabilité : en effet, elle est essentiellement structurale, puisque des facteurs déprimés, les facteurs I, XIII, et les plaquettes, sont ceux qui jouent un rôle principal dans la structuration du caillot. De plus, sur ce plan de la cinétique, elle tend à être contrariée par l'activité thromboplastique qui précisément a amorcé le processus.

Ce double aspect est particulièrement bien mis en évidence par la thromboélastographie sur sang total. En effet, le tracé par les paramètres r + k exprime la coagulabilité chronométrique équivalente du temps de coagulation, r exprimant plus particulièrement le temps de la thromboplastinoformation. Par l'indice du potentiel thrombodynamique représenté par le rapport $\frac{Emx}{K}$, est traduite la coagulabilité de structure., (les valeurs normales de cet indice se situant entre 5 et 10). Au début d'un processus de consommation, l'hypocoagulabilité de structure caractérisée par une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et un déficit en facteur XIII, se traduit par un indice du potentiel thrombodynamique (I.P.T.), inférieur à 5, voire inférieur à l'unité alors que la coagulabilité cinétique, en rapport avec l'activité thromboplastique circulante, est traduite par un paramètre "r" raccourci, normal ou très peu allongé. Cette dissociation caractéristique d'un début de coagulopathie de consommation, permet d'éliminer une hypofibrinogénémie ou une thrombopénie relevant d'une autre pathogénie, le tracé objectiverait alors, non pas une dissociation, mais un allongement du paramètre "r" en rapport avec la réduction de l'amplitude maximale du tracé.

Si cette dissociation est nette au début du processus de consommation, plus ce dernier va évoluer, plus la coagulabilité chronométrique va être altérée , et donc plus "r" va s'allonger, lié à un épuisement progressif de l'activité thromboplastique, et moins cette dissociation deviendra évidente. C'est alors que les tests de "transfert" prennent toute leur valeur.

PRINCIPE DU TRANSFERT

Ces tests consistent à comparer le potentiel coagulant du malade, celui d'un témoin et celui du mélange à parties égales de plasma du malade et de celui du témoin.

L'activité thromboplastique, qui ne peut plus se manifester dans le propre plasma du malade, dû fait du déficit d'un certain nombre de facteurs des deux dernières étapes de la coagulation, s'extériorise dans le mélange plasma témoin-plasma malade, où le déficit de ce dernier se trouve partiellement corrigé par le plasma témoin. Ainsi à l'hypocoagulabilité cinétique du malade, correspondra une hypercoagulabilité cinétique du mélange.

Ce principe, nous l'avons appliqué à la thromboélastographie en réalisant des T.E.G. comparatifs sur plasma témoin et mélange de plasma témoin, et malade.

Au cours de l'évolution d'une C.I.D., il existe très fréquemment des processus de défense de la part de l'organisme vis-à-vis de l'hypercoagulabilité. Ainsi la consommation de certains facteurs, tels les plaquettes, le fibrinogène, le complexe prothrombinique et les facteurs V, VIII, XIII, en est un exemple. De plus, dans une C.I.D. aigüe, parmi les activités réactionnelles, deux sont plus particulièrement évocatrices. Ce sont l'activité fibrinolytique et l'activité antithrombinique.

L'activité antithrombinique est liée à la présence dans le sang circulant, de produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine, et un taux supérieur à 25 mg/ml est, quelque soit la fibrinogénémie, la preuve directe d'un processus de défibrination.

De nombreuses méthodes sont utilisées pour le dosage de ces produits de dégradation de la fibrine dans le sérum. Bon nombre sont basées sur des principes immunologiques. Nous retiendrons, parmi ces méthodes :

- l'immunoélectrophorèse,
- l'inhibition de l'hémagglutination passive des globules rouges tannées et sensibilisées par du fibrinogène : c'est le test de MERSKEY;
- l'agglutination de staphylocoques NEWMAN D2C ou test de HAWIGER et NIEWIAROWSKI.

Toutes ces méthodes ont leurs limites et si elles ont un grand intérêt diagnostic, elles ne sont nullement compatibles avec le caractère d'urgence de la réponse exigée.

Par contre, le test de gélification du plasma par l'alcool, par la rapidité avec laquelle il est susceptible d'apporter une réponse, et par sa simplicité, a sa place dans le bilan biologique d'une C.I.D. pour permettre le diagnostic différentiel avec les fibrinolyses primaires. La négativité de ce test n'est toutefois pas suffisante pour infirmer le diagnostic. L'inconstance de sa fidélité est peut être expliquée par le fait que ce test n'est pas toujours effectué dans la demi-heure qui suit le prélèvement. Après les moyens de recherche des produits de dégradation de la fibrine, étudions comment l'activité antithrombinique est liée à la présence de ces produits. Ils inhibent les activités thrombiniques et thrombinomimétiques.

Donc ces produits de dégradation allongent le temps de thrombine et le temps de reptilase.

a) Le temps de thrombine qui explore la fibrinoformation est un test qualitatif fonction du taux de fibrinogène, et de la quantité d'inhibiteurs de la thrombine présente dans le plasma qu'ils soient physiologiques, pathologiques ou thérapeutiques.

b) Le temps de reptilase met en évidence une anomalie des deux premières phases de la fibrinoformation, tel un déficit en fibrinogène. Il permet également de faire le diagnostic différentiel entre un allongement du temps de thrombine dû à un anticoagulant, au deuxième stade, le temps de reptilase étant normal, et l'action antithrombinique des produits de dégradation de la fibrine, où le temps de reptilase est allongé. Un temps de reptilase allongé lorsque le substrat fibrinogène n'est pas déficitaire, est en faveur d'une C.I.D. L'allongement du temps de thrombine est corrigé par le sulfate de protamine, qui précipite les complexes solubles formés par les monomères de fibrine et les produits de dégradation du fibrinogène (soluble fibrin monomer complexes ou S.F.M.C.). Mais ces tests sont également influencés par la qualité et le taux du fibrinogène.

La comparaison des résultats de trois épreuves simples, à savoir le temps de thombine dilué, non influencé par l'héparine, et le temps de reptilase corrigé par la protamine, permet de rattacher un allongement du temps de thrombine dilué à un déficit en fibrinogène, à la présence d'héparine ou à celle de produits de dégradation de la fibrine. Selon le tableau suivant :

T.T.D.	T.R.D.	T.R.P.	
+	+	+	Déficit en fibrinogène
+	0	0	Présence d'héparine
+	+	0	Présence de P.D.F.

Rappelons que le temps de thrombine dilué explore la fibrinoformation par le fait que l'apport direct de cet enzyme supprime les deux premières étapes de la coagulation.

L'autre activité réactionnelle au cours de l'évolution d'une C.I.D. est l'activité fibrinolytique. En effet, les modalités du traitement d'une C.I.D. étant différentes selon le stade évolutif du processus pathogénique il est très important de déterminer, au moyen de tests rapides, à quelle période du syndrome on se trouve, avant d'entreprendre une thérapeutique adéquate.

Ainsi aux épreuves précédentes, pour mettre en évidence une activité lytique réactionnelle et son intensité, il est nécessaire d'y ajouter une étude du temps de lyse du caillot d'euglobulines, que certains artifices techniques rendent plus adaptés à l'urgence. Nous pratiquons l'épreuve de VON KAULLA sensibilisée, d'après laquelle un temps de lyse supérieur à 30 minutes, correspond à une absence de fibrinolyse clinique. Un temps inférieur à 15 minutes correspond à un fibrinolyse primaire ou secondaire de forte intensité.

Ainsi au cours de ce chapitre nous avons envisagé le diagnostic d'une C.I.D. établi classiquement sur l'association :

- thrombopénie
- hypofibrinogénémie
- baisse du taux des facteurs II, V, VIII et XIII c'est-à-dire de la prothrombine, proaccélérine, du facteur antihémophilique A, et du facteur stabilisant la fibrine.

Nous retiendrons pour en faire le diagnostic, les examens suivants :

- numération plaquettaire,
- dosage du fibrinogène
- dosage des cofacteurs du complexe prothrombinique,
- TEG sur sang total avec détermination de l'I.P.T.
- test de transfert, en l'occurence un TEG sur plasma-témoin , et sur mélange témoin malade,
- test de gélification du plasma par l'alcool,
- temps de reptilase,
- mesure de l'activité lytique par une épreuve de Von Kaulla.

ACTION DES VENINS SUR LA COAGULABILITE SANGUINE

Les venins de serpents sont des agents modificateurs de l'hémostase physiologique.

C'est à la suite d'observations expérimentalesqu'apparut la classification de EAGLE en 1937, séparant les venins ayant une action sur la coagulation en deux groupes :

- ceux qui transforment la prothrombine en thrombine
- et ceux qui transforment directement le fibrinogène en fibrine.

Depuis, de très nombreuses publications ont essayé d'éclairer le mode d'action des secrétions venimeuses sur la crase sanguine.

Mais les troubles de la coagulation réalisés lors d'une envenimation sont le fait de plusieurs facteurs :

- une altération du processus de la coagulation avec intervention du système kinine que nous verrons ultérieurement.
- une perturbation des fonctions plaquettaires et vasculaires.
- une action sur les facteurs plasmatiques.

I - Perturbations des fonctions plaquettaires et vasculaires.

Toute lésion de l'endothélium, en créant une plage hydrophile, provoque l'adhésivité des plaquettes et favorise leur agrégabilité, soit directement, soit par l'intermédiaire du facteur XII activé par le contact. Ensuite les plaquettes entrent dans la phase "release".

Les venins de serpents, par leurs endopeptidases, constituent des inducteurs puissants de ce stade de secrétion active qui est entretenu par les catécholamines libérées au cours même de son déroulement, et par l'agression elle-même. Le facteur plaquettaire n° 3 est aussi rendu disponible dans l'espace périplaquettaire.

La thrombine est également un inducteur du stade de release, expliquant l'effet "thrombinomimétique" des venins et leur rôle dans l'intervention plaquettaire.

L'agrégation qui suit le stade de release est facilitée outre par le facteur n° 3 et les catécholamines, par le facteur plaquettaire n° 4, capable de neutraliser l'héparine, et libéré au cours du stade de secrétion.

Mais l'intervention plaquettaire ne constitue qu'un maillon

des mécanismes fibrinogénérateursqui vont se poursuivre par l'intervention des facteurs plasmatiques spécifiques de la coagulation.

II - Action sur les facteurs plasmatiques

En effet, les venins exacerbent le déroulement des mécanismes fibrinogénérateurs. Ceux-ci induisent une hypercoagulabilité généralisée entraînant l'utilisation des différents facteurs consommables de la coagulation. La génération disséminée de fibrine, induite par ce déséquilibre est à l'origine de la libération de kinases premier chaînon réactionnel des mécanismes fibrinolytiques. Il s'en suit une génération de plasmine par consommation du plasminogène circulant. Parmi les activateurs du plasminogène, précurseur inactif, il y a outre les lysokinases, le facteur Hageman qui amorce le processus plasmatique de la coagulation et de la fonction lytique.

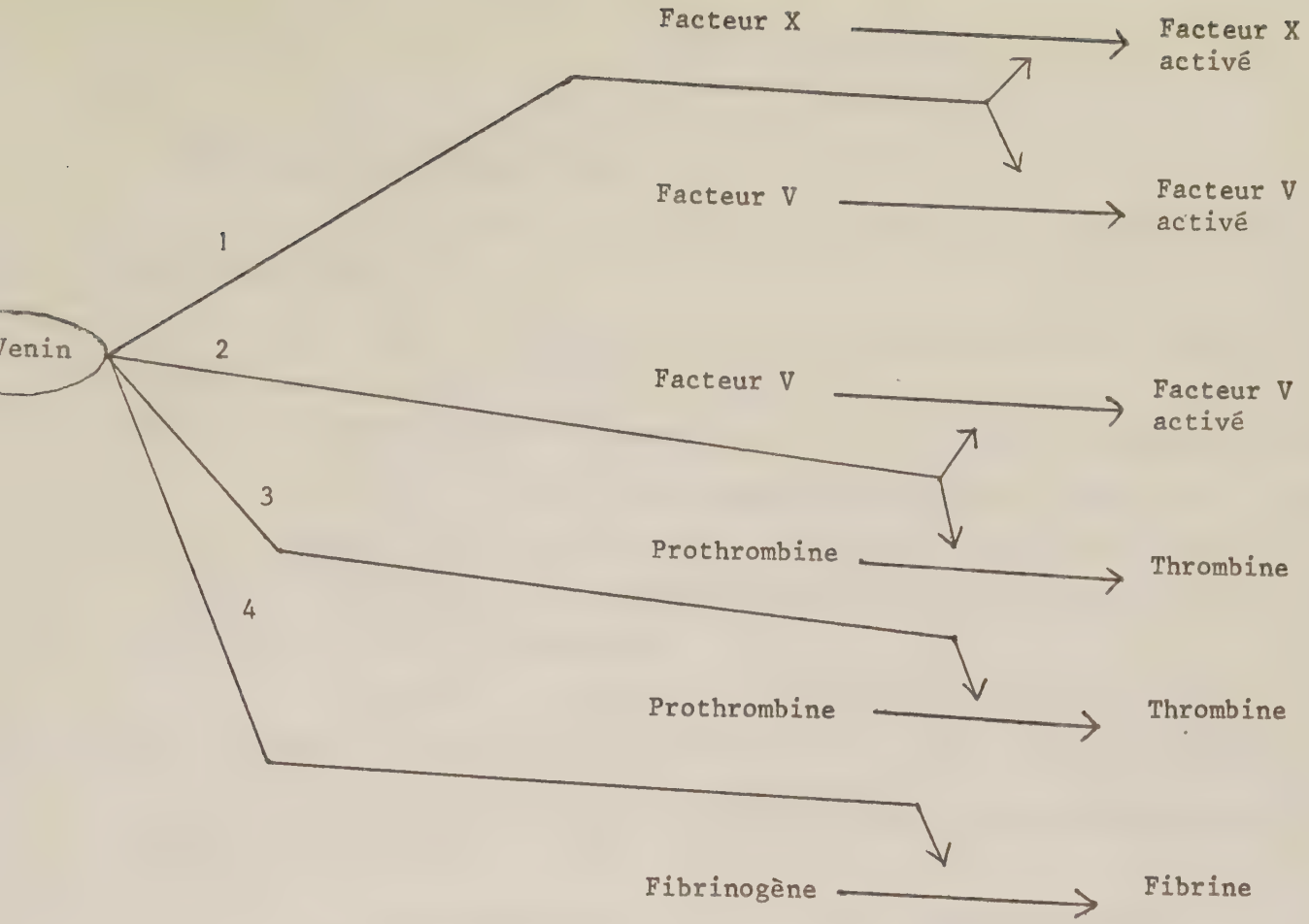
La plasmine lyse alors la fibrine et les protéines circulantes parmi lesquelles les facteurs protéiques de la coagulation (V, VIII, XIII et surtout le fibrinogène). La fibrinolyse et la fibrinogénolyse libèrent alors des produits de dégradation.

En résumé, les différentes actions des venins sur la coagulabilité peuvent être schématisées ainsi :

- activation du facteur X
- transformation de la prothrombine en thrombine en présence du facteur V
- cette même transformation sans addition du facteur V, le venin contenant alors des activateurs complets de la prothrombine.
- une action thrombinomimétique en transformant le fibrinogène en fibrine.

Donc les venins pour induire un effet coagulant ont deux points d'impact : le facteur X et la fibrinoformation, sur lesquels d'ailleurs la thrombine a une activité.

ANDERSONN donne, résumé dans le schéma suivant, le mécanisme possible de l'activation, par les venins, des facteurs de la coagulation.



Ainsi, au terme de cette étude, il apparaît bien difficile d'attribuer à tel venin une activité précise sur les différentes étapes de la coagulation.

Nous pouvons dire que trois étapes au moins de la cascade de réactions sont accélérées par les venins :

- celle de l'activation du facteur X
- celle de la transformation de la prothrombine en thrombine
- celle de la transformation du fibrinogène en fibrine

Quant à l'activation du facteur V, l'imprécision demeure

Le "primum novens" des déséquilibres coagulolytiques thrombogènes que peuvent induire les venins de serpents, est, outre les perturbations vasculaires, sanguines et hémodynamiques consécutives à l'envenimation, l'exacerbation du mode d'activation des facteurs qui amorcent les processus normaux.

LE SYSTEME DES KININES

I - Rappel sur le système kinine

Les études sur le système des Kinines ont été menées par deux voies différentes.

D'une part WERLE a découvert en 1937 une enzyme d'abord mise en évidence dans le pancréas d'où le nom de kallicréine, qui forme à partir d'un précurseur plasmatique des substances hypotensives puissantes appelées kallidines.

D'autre part ROCHA E SILVA (35) a montré en 1949 qu'une enzyme de venin de serpent, ainsi que la trypsine, libéraient à partir d'un précurseur plasmatique (bradykininogène) un facteur provoquant la contraction de l'iléon de cobaye isolé et appelé bradykinine.

Ce n'est que relativement récemment que l'on a constaté la présence de la proenzyme, c'est-à-dire de la prékallicréine dans le plasma lui-même.

Afin d'unifier les différentes terminologies existantes, un Comité de nomenclature a proposé en 1965 les termes suivants :

- kininogénases pour les enzymes formant les kinines
- kininogènes pour les substrats fournissant les kinines
- kinines pour les substances actives
- kininases pour les enzymes inactivant ces substances.

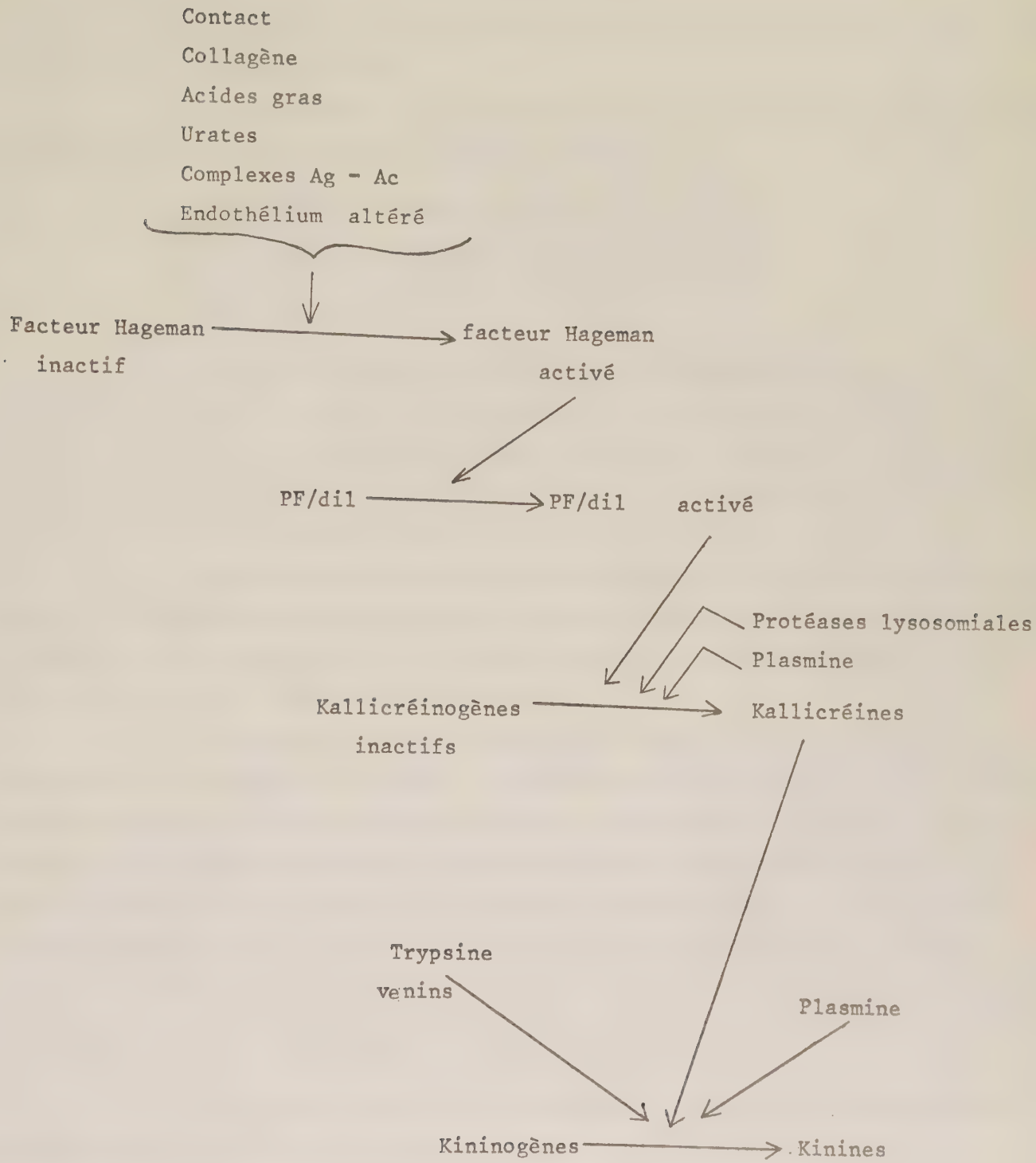
Certains auteurs envisagent l'existence de deux systèmes de kinines comportant chacun : enzyme, substrat et inhibiteur. Cette notion résulte de l'observation que l'un des systèmes est activé par le facteur Hageman, lui-même préalablement activé, alors que le mécanisme d'activation serait différent pour l'autre système. De ces systèmes, celui qui est activé par le facteur Hageman est actuellement le seul vraiment connu.

A ce système appartiennent les kallicréines ou kininogénases qui constituent une classe d'enzymes protéolytiques dont l'effet est la libération des peptides vasodépressifs ou kinines à partir de substrats plasmatiques qui sont des α_2 globulines et que l'on appelle kininogènes.

Ces enzymes ont des propriétés différentes selon qu'elles sont d'origine pancréatique, urinaire ou plasmatique.

Notre étude sera limitée aux composants d'origine plasmatique.

LE SYSTEME KININE



C'est en 1958 que MARGOLIS a montré que le facteur Hageman provoque la formation des kinines en activant un précurseur d'un facteur de perméabilité qui à son tour active la prékallicréine en kallicréine.

Il est à noter que l'action directe du facteur Hageman sur la prékallicréine est également possible.

En 1969 COLMAN a pu réaliser la purification de la kallicréine humaine mettant ainsi en évidence trois enzymes différentes :

. kallicréine I de poids moléculaire 100 000
. kallicréine II de poids moléculaire 163 000
(qui serait le dimère de la kallicréine I)
. kallicréine III.

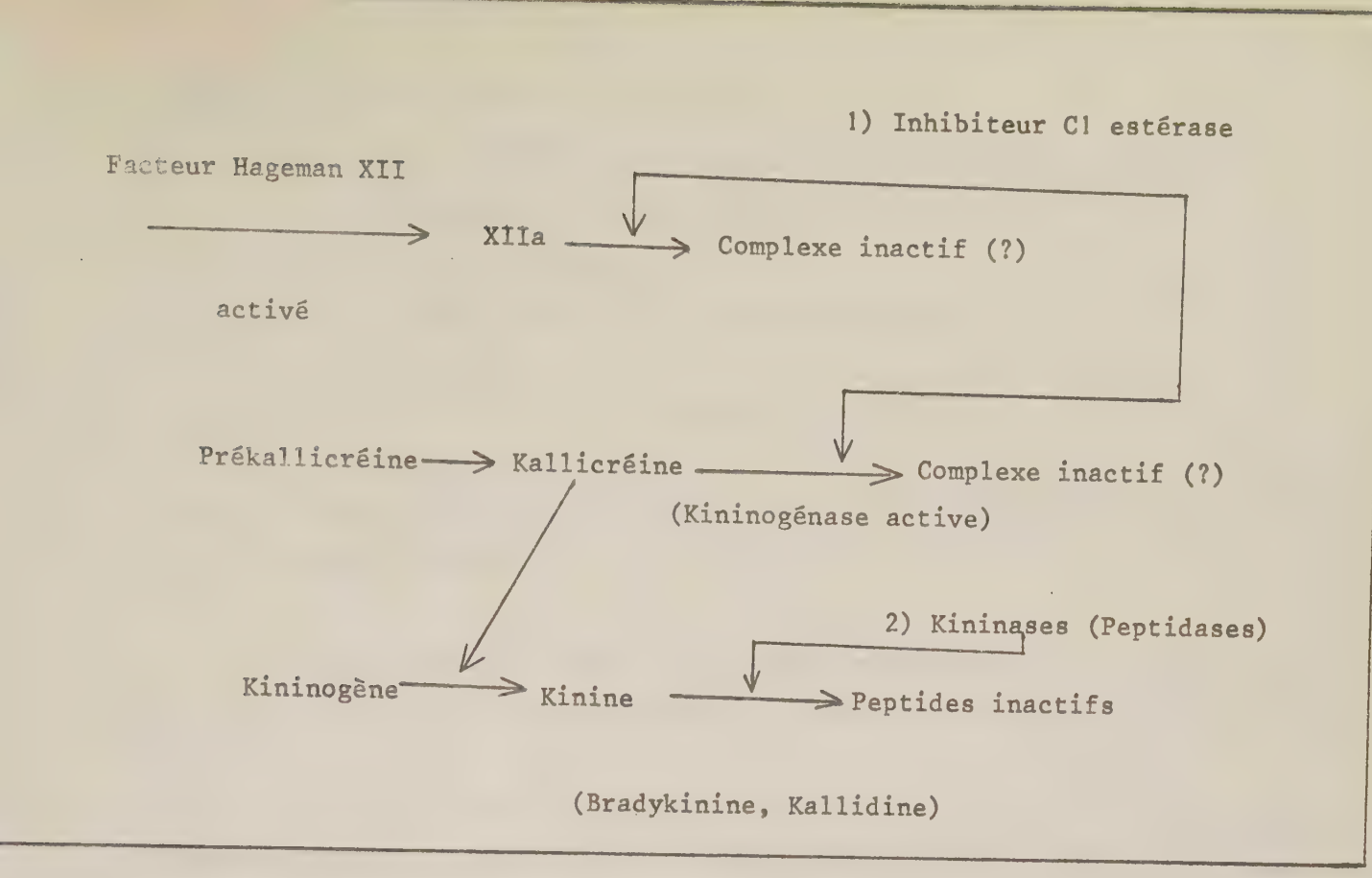
Ces trois enzymes sont des arginines-estérases majeures ayant des activités comparables à celles de la plasmine et de la thrombine. Le facteur de perméabilité ou PF/dil (perméability factor / dilute) se comporte comme la kallicréine et présente des propriétés très voisines. Le facteur PF/dil dérive lui aussi d'un précurseur inactif qui est activé par le facteur Hageman.

Les substrats plasmatiques des kallicréines, à savoir les kininogènes sont des α_2 globulines. Deux kininogènes humains (isolés par PIERCE et WEBSTER) ont été appelés kallidinogène I et II : ce sont également des α_2 globulines de poids moléculaire 50 000, chimiquement très voisins.

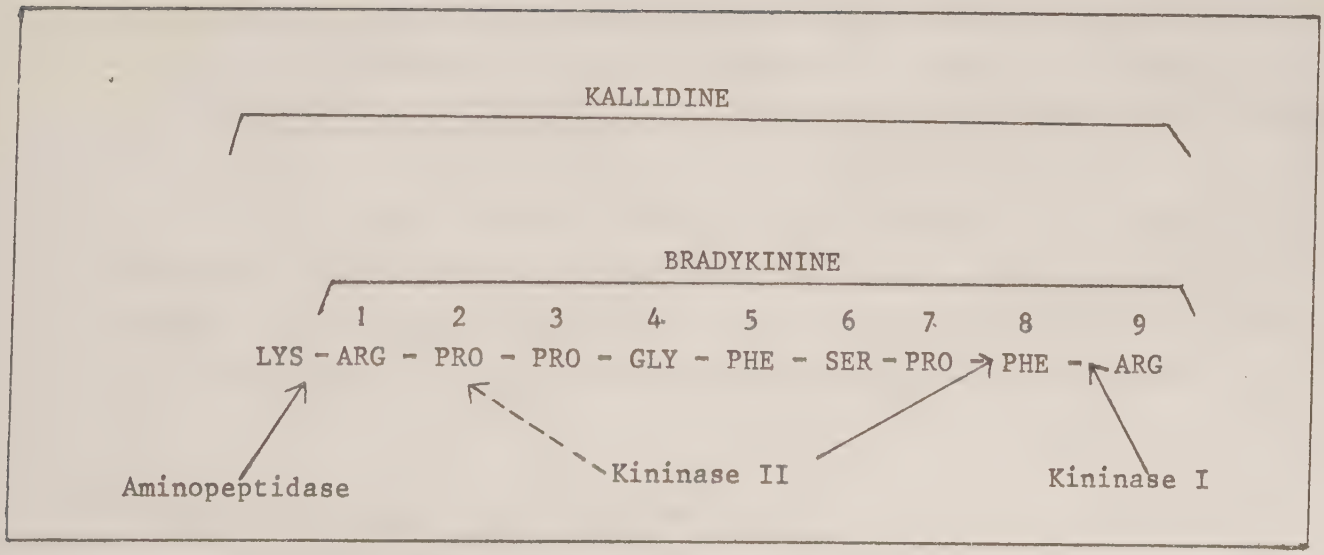
A la suite de travaux récents (38), deux classes principales de kininogènes ont été mises en évidence : la 1ère classe correspond aux α_2 globulines de poids moléculaire 50 000 déjà mentionnées et représente le kininogène quantitativement le plus important dans le sérum de la plupart des espèces animales. Des études ont montré que ces substrats ne seraient attaqués que par les kallicréines d'origine glandulaire, la trypsine, et certains venins de serpents. La seconde classe de kininogènes, de découverte encore plus récente, correspond à une protéine de mobilité bêta, de poids moléculaire 200 000, qui serait attaquée par les kallicréines glandulaires et plasmatiques ainsi que par la trypsine.

Après avoir étudié les kininogénases et les kininogènes venons en aux substances actives : les kinines.

Les kinines sont des polypeptides vaso-actifs, formés à partir des précurseurs protéiques, les kininogènes ; différents polypeptides, notamment bradykinine et kallidine pouvant être formés à partir du même précurseur. La bradykinine est un nonapeptide alors que la kallidine est un décapeptide ou lysyl-



SYSTEME PLASMATIQUE DES KININES



INACTIVATION DES KININES

Lieux d'attaque par les Kininases

bradykinine, donc de structure très voisine.

Les activités biologiques des kinines sont les suivantes :

- contraction du type lent des muscles lisses
- effet hypotenseur
- augmentation de la perméabilité capillaire
- douleur
- stimulation de la migration leucocytaire.

Ces activités sont très puissantes et apparaissent à des concentrations de l'ordre du nanogramme par millilitre. La bradykinine est ainsi quinze fois plus active que l'histamine.

Un calcul a permis d'apprécier le fait suivant : la totalité des kinines plasmatiques qui pourraient être formées chez un homme de 80 kg ne dépasse pas 32 mg.

Les activités biologiques des kinines dépendent de la longueur de la chaîne ainsi que de la position des acides aminés. En effet, des peptides de synthès comportant les mêmes acides aminés dans un ordre différent sont inactifs. Actuellement des recherches sont en cours sur la synthèse d'analogues des kinines afin d'en modifier les propriétés thérapeutiques.

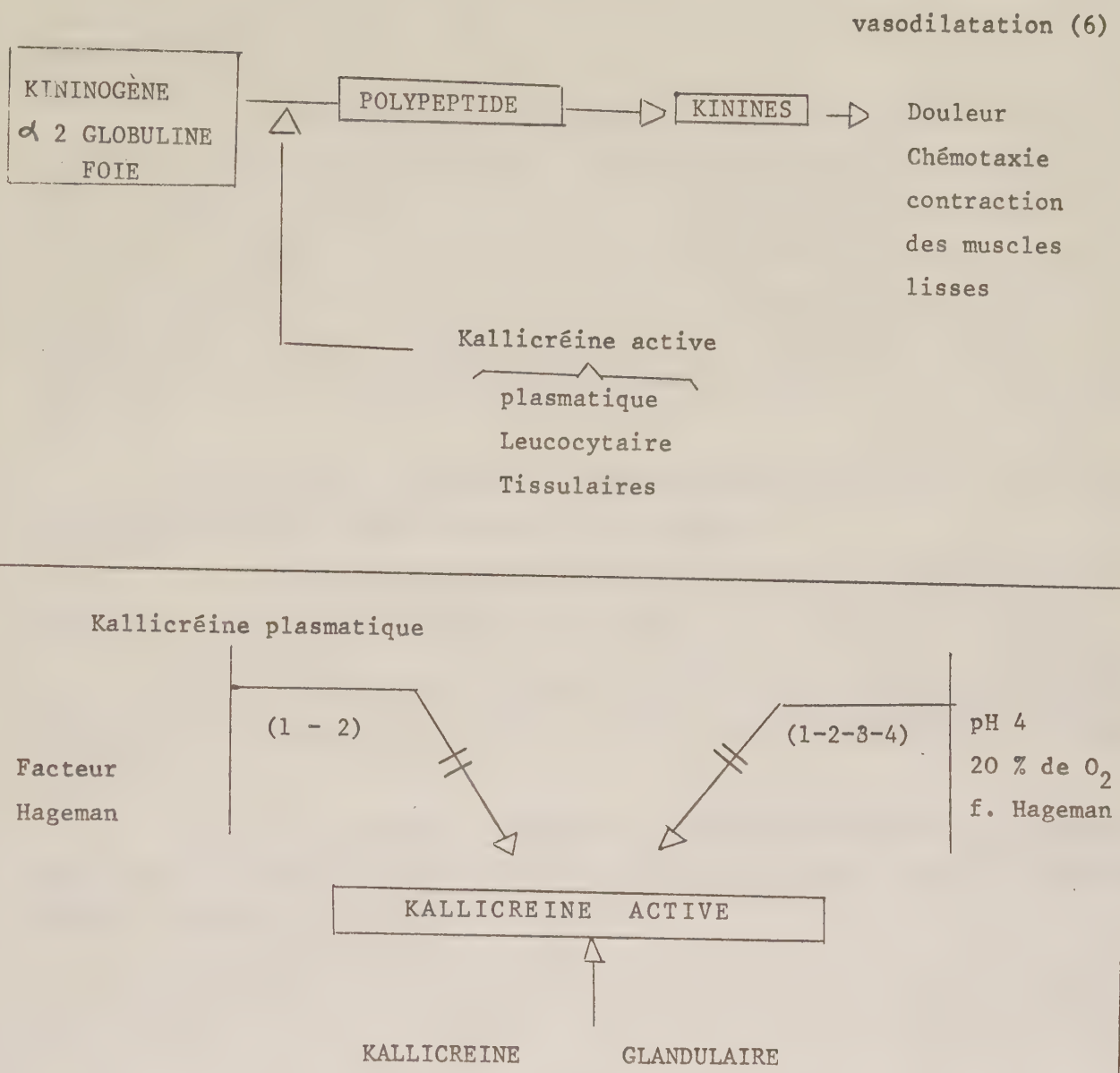
Les kinines sont inactivées par des enzymes appelées kininases (cf. tableau) (terme choisi en raison de leur action) ; elles correspondent à des peptidases qui attaquent soit le C- soit le N- terminal, soit une autre liaison de ces peptides. On distingue ainsi des carboxypeptidases, des aminopeptidases et des endopeptidases. La plus connue des kininases plasmatiques est la carboxypeptidase N ou kininase I qui hydrolyse des substrats de synthèse tel que l'hippuryl-lysine ou l'hippuryl-arginine. Cette enzyme attaque la liaison entre l'arginine terminale et la phénylalanine en position 8. La kininase II ou prolidase est une endopeptidase qui attaque la liaison entre la proline et la phénylalanine.

Les kininases, étant des métalloenzymes, sont inhibées par des chélateurs. Les kininases sont inactivées à pH acide, pH auquel la formation des kinines est augmentée, et ce mécanisme pourrait être important pour la régulation du flux sanguin à travers les territoires où se produit une acidose.

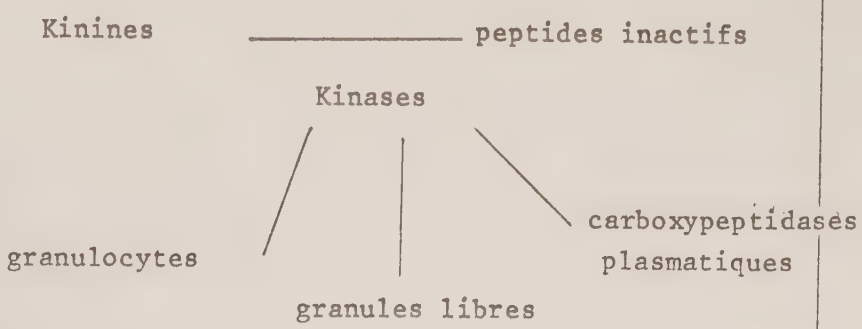
II - Action des venins sur le système kinine

C'est en 1951 que ROCHA E SILVA (35) réussit à isoler la bradykinine du venin de Bothrops Jararaca incubé en présence de plasma.

SYSTEME des KININES



1 gluco-corticoïdes
2 salicylate
3 colchicine
4 faible taux d'oxygène
5 EDTA - Acide ε amino-caproïque
6 - Phénothiazine



D'après B. Amor

Cette substance appelée bradykinine possédant une action hypotensive et stimulante sur la fibre lisse intestinale, avait un temps d'apparition plus lent que l'histamine et n'était pas inhibée par les antihistaminiques.

Les venins contiennent aussi des enzymes capables de détruire la bradykinine. Mais tous les venins n'ont pas à la fois les deux propriétés de sécrétion et de destruction de la bradykinine.

En général les venins qui ont une haute activité protéolytique et estérasique, sont plus actifs dans la secrétion et la destruction de la bradykinine. Il est également intéressant de noter que les venins qui n'ont pas d'enzymes capables de libérer la bradykinine, n'en n'ont pas qui puissent la détruire. Il est probable que toutes ces propriétés sont dues à un groupe d'enzymes, actif sur le plan estérolytique, qui ressemble à la trypsine mais n'est pas identique à elle, de la même façon que venin et trypsine ont des comportements différents par rapport aux inhibiteurs.

Ainsi, l'étude de l'enzymologie des venins montre que les protéases déterminent la production de kinine de façon directe.

A été mis en exergue le fait qu'on retrouve à l'origine des kinines le facteur initial de la coagulation sanguine.

On peut donc considérer que les circonstances qui déclenchent la formation de kinines sont les mêmes que celles qui font démarrer les processus de la coagulation.

On retrouve, au terme des chapitres précédents, les prémices d'une logistique et d'une stratégie de l'inflammation, expliquant ainsi le volumineux oedème provoqué par toute envenimation.

Mais dans ce processus pathogénique de l'inflammation après envenimation il faut insérer le système du complément, objet du chapitre suivant.

LE COMPLEMENT

Depuis le début de ce siècle, et grâce aux travaux de BORDET, l'activité complémentaire du sérum est connue, alors décrite sous le nom d'alexine. C'est en 1898 que BORDET démontre l'existence dans le sérum normal, d'un facteur indispensable à l'action hémolytique d'anticorps antiglobules rouges de mouton, lorsque ces "hémolysines" sont mises en présence de l'antigène correspondant.

Ce facteur disparaît après chauffage à 56°C. L'existence de ce facteur dans du sérum frais est indéniable puisqu'il suffit d'ajouter au mélange "hémolysine chauffée + globules rouges de mouton" quelques gouttes d'un sérum frais dilué ne contenant pas l'anticorps pour obtenir l'hémolyse. Ce facteur agit donc en "complément" de l'anticorps et c'est ainsi qu'il fût dénommé complément.

I - INTRODUCTION.

Le complément (C) est un ensemble de 11 facteurs de nature protéique, constituant le principal système effecteur permettant à certains anticorps d'exercer leur action biologique en présence de l'antigène.

Son activation est caractérisée par une série de réactions, de type enzymatique, en chaîne : à divers stades de ces réactions, il existe des inhibiteurs spécifiques. Il existe deux voies d'activation du complément : la voie dite classique et la voie dite alterne ou voie de la properdine de connaissance beaucoup plus récente. Ces deux voies ne diffèrent que par leurs premières étapes d'activation.

II - NOMENCLATURE.

1°) de la voie classique

Celle-ci a été précisée par l'O.M.S. en 1968, en prenant comme base d'étude la réaction d'hémolyse immune, réaction au cours de laquelle le sérum frais entraîne la lyse d'hématies sensibilisées par des anticorps anti-globules rouges.

Le système complément contenu dans le sérum frais est désigné par la lettre C. Il est composé de plusieurs facteurs : ceux impliqués dans la voie classique, voie d'activation seule en cause dans cette réaction d'immunohémolyse, sont au nombre de 9. Ils sont désignés par des numéros respectant grossièrement l'ordre d'intervention dans la réaction : C_1, C_4, C_2, C_3, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9. Le premier

composant C_1 est composé de 3 unités appelées respectivement C_{1q}, C_{1r}, C_{1s}.

La réaction met en jeu des érythrocytes désignés par E, des anticorps anti-érythrocytes désignés par A et du complément. E et A réagissent ensemble pour former des complexes antigène - anticorps EA. Les différents composants du complément vont se lier à ce complexe, en général à la surface de la cellule E, donnant des complexes intermédiaires désignés par EACX, CX représentant les composants en cause liés au complexe. Chaque composant avant de se fixer au complexe (cela n'est pas vrai pour C_{1q}) doit être "activé", c'est-à-dire qu'il doit être porteur d'une activité enzymatique désignée par une barre horizontale placée au-dessus de son numéro. Exemple : pour C_1 activé : $\overline{C_1}$. Cette activation aboutit en général à la scission du composant natif en plusieurs sous-produits, désignés par une minuscule : a, b, c, d, deux en général. Un de ces sous-produits peut avoir une action particulière dans l'organisme; l'autre soit se lie au complexe cellulaire, soit est inactivé : il est alors suivi de la lettre i.

2°) de la voie alterne

La voie alterne ou voie de la properdine est de découverte plus récente et il persiste encore des inconnues et des confusions dans la terminologie employée. Les différentes protéines qui composent ce système sont appelées des facteurs et sont notées suivi d'une lettre majuscule. L'activation se note par une barre située au-dessus de la lettre majuscule.

Ce système est composé de 5 protéines:

. le facteur P qui est la properdine elle-même, première découverte, les facteurs A, B, D et E.

Comme dans la voie classique, l'activation conduit à la scission en plusieurs fragments.

La deuxième partie de la voie alterne est commune avec la voie classique et débute avec C_3 , puis C_5, C_6, C_7, C_8, C_9.

III - Propriétés physico-chimiques : (cf tableau).

IV - Mécanismes d'activation du complément

Le processus d'activation obéit à des lois générales. Chaque facteur une fois activé, acquiert des propriétés enzymatiques lui permettant d'agir sur le facteur suivant : en général il le scinde en plusieurs molécules dont l'une d'entre elles devient active, c'est-à-dire capable à son tour d'agir sur le maillon

	COEFFICIENT de SEDIMENTATION (S)	MOBILITE ELECTRO-PHORETIQUE	POIDS MOLECULAIRE	CONCENTRATION SERIQUE en mg/l	THERMO-LABILITE (56°, 30 min)	CARACTERES BIOCHIMIQUES
C1q	11,1	Gamma 2	400 000	150 - 200	+	Glycoprotéine riche en OH-lysine et OH-proline
C1r	7,0	Bêta 1	170 000	20 - 30	(+)	
C1s	4,0	Alpha 1	79 000	100 - 120	(+)	
C4	10,0	Bêta 1E	240 000	400 - 450	0	
C2	5,5	Bêta 2	117 000	20 - 40	(+)	
C3	9,5	Bêta 1C	185 000	1200	0	
C5	8,7	Bêta 1	185 000	70 - 80	(+)	
C6	5-6	Bêta 2	125 000	50 - 60	0	
C7	6-7	Bêta 2	—	—	0	
C8	8,0	Gamma 1	150 000	10	(+)	
C9	4,5	Alpha 2	80 000	1-5	(+)	
Inhibiteur C1 Estérase		Alpha 2	20 000	150 - 200	(−)	Alpha 2 neuraminoglycoprotéine
Inhibiteur C3b		Bêta	100 000	20 - 30	(−)	Révèle le site réactif avec conglutinine
Inhibiteur 3a/C5a	10	Alpha	310 000	?	(+)	Action enzymatique

intérieur de la chaîne. A chacun de ces stades, il y a acquisition par les molécules de nouvelles propriétés.

A) VOIE CLASSIQUE D'ACTIVATION IMMUNE

Elle se réalise pleinement dans la réaction d'hémolyse. Il y a tout d'abord combinaison entre l'anticorps A et l'antigène E présent sur la membrane cellulaire, combinaison et succession de réactions aboutissant à la lésion irréversible de la membrane cellulaire.

(1) En ce qui concerne C_1

C_1 = complexe macromoléculaire de PM = 1 000 000
C_1 est formé de trois sous-unités C_{1q} , C_{1r} , C_{1s} , reliées entre elles par l'ion calcium. Il y a 3 à 4 C_{1s} pour un C_{1q} . C_{1q} est une gamma 2 globuline qui se fixe sur le fragment Fc de l'immunoglobuline (A). Parmi les immunoglobulines, seules les IgM et les IgG des groupes 1 , 2 , 3 , sont capables de fixer C_1. Les IgG 4, IgA , IgD , IgE ne fixent pas C_{1q}.

La fixation de C_{1q} entraîne l'activation du complexe C_1 de la façon suivante:

$$EAC_{1q} + C_{1r} \longrightarrow C\overline{1r} \quad \text{(PROESTERASE)}$$

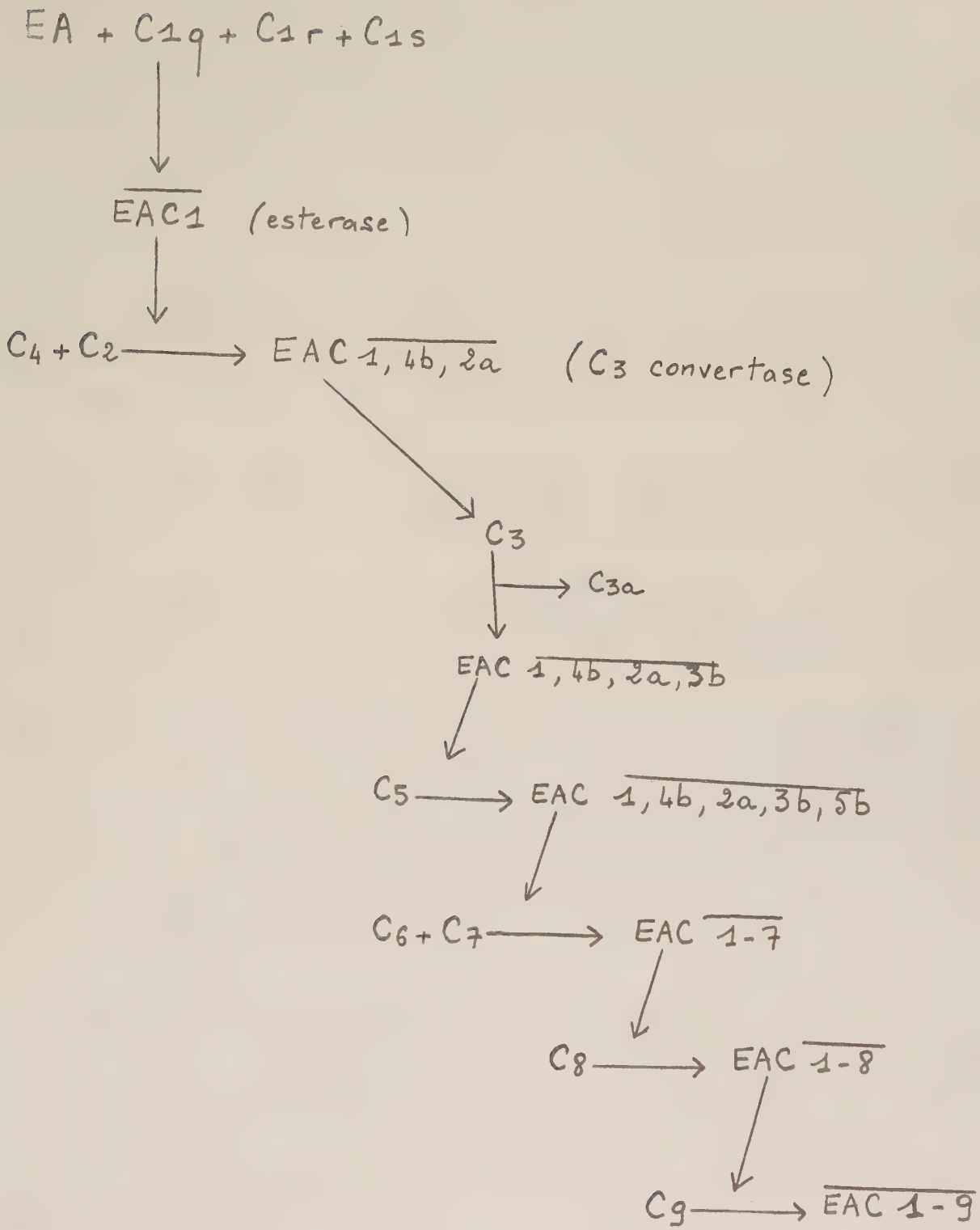
$$C_{1s} \longrightarrow C\overline{1s} \quad \text{(ou } C_1\text{ESTERASE)}$$

$C\overline{1}$, ainsi doué d'activité estérasique, est capable d'agir sur le maillon suivant, c'est-à-dire C_4 et C_2.

(2) Activation de C_4 et C_2

.$C\overline{1}$ active C_4 en le clivant en deux fragments : C_{4a} et C_{4b} , polypeptides de poids moléculaire respectivement 150 000 et 140 000. En ce qui concerne C_{4b} , 10% seulement se fixent sur la membrane globulaire, alors que 90% restent dans la phase fluide et sont rapidement inactivés.

.Parallèlement, $C\overline{1}$ active C_2 en le clivant en deux fragments C_{2a} et C_{2b}. Ainsi, après activation de C_4 et C_2 , il y aura fixation de C_{2a} sur C_{4b} formant ainsi le complexe $C\overline{4-2}$ doué d'activité enzymatique en présence de l'ion magnésium, le site enzymatique étant sur C_2. Ce complexe $C\overline{4-2}$ ainsi formé est assimilable à C_3 CONVERTASE.
Lors de la formation de C_3 convertase, il y a réalisation d'un phénomène biochimique particulier : il y a en effet apparition d'une activité enzymatique par l'association physique de deux précurseurs inactifs. Effectivement la C_3 convertase est un complexe enzymatique formé par l'union de deux précurseurs C_4 et C_2,



VOIE d'ACTIVATION CLASSIQUE du COMPLEMENT

enzymatiquement inactifs et libres dans la phase liquide.

Ce mode de formation est différent du système d'activation des enzymes usuelles à partir de leur précurseur, activation liée à un clivage moléculaire.

Les petites fractions libérées C_{4a} et C_{2b} , de nature polypeptidique, sont dotées de nombreuses propriétés, notamment : l'augmentation de la perméabilité capillaire et des propriétés BRADYKININE - LIKE.

La C_3 convertase obtenue a une demi-vie courte d'environ dix minutes (facteur labile).

Le complexe obtenu $C\overline{}_{4-2}$ va ensuite se dissocier : il y aura passage de C_2 dans la phase liquide et ainsi inactivité définitive de cet élément.

(3)C_3 convertase : substrat naturel C_3

C_3 est une bêta 1 globuline de PM = 185 000 , et possédant trois déterminants antigéniques A , B et D. Dans le sérum frais, elle existe sous forme bêta 1 C globuline.
La C_3 convertase clive C_3 en deux fragments inégaux:
.C_{3a} : polypeptide pharmacologiquement très actif et possédant des propriétés anaphylatoxiniques et chimiotactiques.

.C_{3b} : fraction hémolytiquement active, se fixant sur la surface cellulaire tout autour des sites C_{4-2} , chacun de ces sites pouvant activer de nombreuses molécules de C_3 . Il y a donc formation de nouveaux complexes doués de propriétés peptidasiques : $\overline{EAC}\ \overline{1423}$. Seule une faible fraction de C_{3b} est fixée, la plus grande partie étant rapidement inactivée en C_{3i} .

(4)Activation de C_5 , C_6 , C_7

Le complexe obtenu $C\overline{}_{4b2a3b}$ active les trois facteurs ultérieurs C_5 , C_6 , C_7 ; qui semblent chez l'homme agir dans l'hémolyse comme une seule unité fonctionnelle et existent dans le sérum sous forme de complexe trimoléculaire.

C_5 est clivé en deux fragments : C_{5a} possédant un pouvoir d'anaphylatoxine, et C_{5b} dont moins de 1% est utilisé dans la réaction et qui se fixe sur un site de la membrane cellulaire à côté de C_3.

Ensuite, C_6 et C_7 viennent s'attacher chronologiquement à C_5. On dévoile ainsi quatre sites récepteurs pour les sept premiers facteurs du complément:

-un site anticorps pour C_{1q}

-trois sites membranaires pour C_4 , C_3 , C_5

L'ensemble obtenu EAC $\overline{}_{1-7}$ forme un complexe thermostable. La fraction C $\overline{}_{5-6-7}$

attachée à la membrane cellulaire par C_5 y induit des modifications moléculaires facilitant l'attaque finale des facteurs C_8 et C_9.

(5)Activation de C_8 et C_9

C_8 et C_9 existent à concentration très faible dans le sérum. C_8 s'attache à la membrane cellulaire à côté de C_5, déterminant les lésions structurales de la membrane cellulaire, sous forme de solutions de continuité bien visibles au microscope électronique (environ 100 Å de diamètre) avec déclenchement d'une hémolyse lente. Puis C_9 se fixe sur C_8, co-facteur potentialisant l'action destructrice de C_8 et entraînant une hémolyse rapide.

(6)Les inhibiteurs

L'activation du complément est soumise à un double contrôle ou mécanisme de régulation:

a)un contrôle intrinsèque représenté essentiellement par le temps puisque les complexes activés, doués de propriétés enzymatiques, perdent ces propriétés en quelques minutes;

b)un contrôle extrinsèque qui est constitué par toute une série d'inhibiteurs:

. Inhibiteur de la C_1 estérase ($C_{1s}INH$); son rôle est très important: il inhibe l'action de la C_1 estérase (action directe) et il exerce également une action antiplasmine, antikallicréine. Il s'oppose à l'action estérasique de C_1 sur C_4, il a donc un rôle essentiel pour limiter le déclenchement du premier temps de l'activation de C.

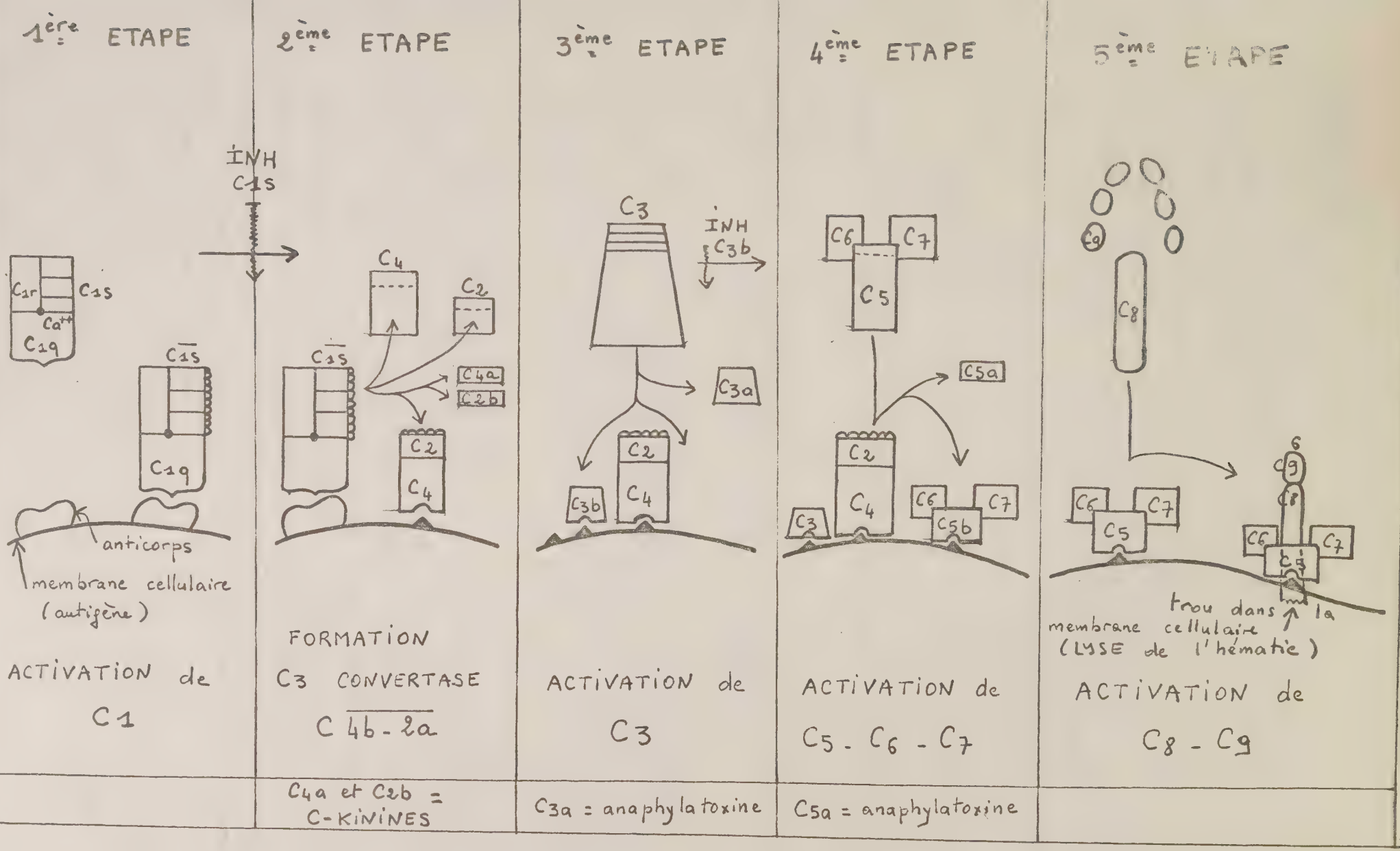
. Inhibiteur de C_3

Il est capable de détacher le C_{3b} fixé sur les membranes cellulaires et ainsi de l'inactiver. Ainsi, il révèle un site antigénique capable de réagir avec la conglutinine. Cette conglutinine est une protéine thermostable, présente dans le sérum normal des bovidés, absente chez l'homme. Elle réagit spécifiquement avec le C_{3b}, une fois celui-ci inactivé par l'inhibiteur de C_3.

. Inhibiteur des anaphylatoxines (C_{3a} - C_{5b})

doué de propriétés enzymatiques (carboxypeptidase) et capable également d'agir sur la bradykinine.

Dans la réaction classique il y a activation successive de toutes les fractions du complément dans un ordre défini. Des travaux récents ont mis l'accent sur une autre voie possible d'activation dans laquelle les premières fractions C_1 , C_4 C_2 restent intactes : elles sont court-circuitées et le stimulus d'activation se porte directement sur C_3 avec ensuite activation des autres fractions de C_5 à C_9. Il s'agit de l'activation directe de C_3 ou voie alterne ou "ALTERNATE PATHWAY".



ACTIVATION de C1	FORMATION C3 CONVERTASE $\overline{C4b-2a}$	ACTIVATION de C3	ACTIVATION de C5 - C6 - C7	ACTIVATION de C8 - C9
	C4a et C2b = C-KININES	C3a = anaphylatoxine	C5a = anaphylatoxine	

SCHEMA de la séquence des réactions du système complément (d'après Gewurz)

B) VOIE ALTERNE

La première notion d'une activation directe possible de C_3 remonte aux travaux de PILLEMER en 1954 : cet auteur décrit le système properdine composé de la properdine elle-même (protéine plasmatique) et de certains facteurs A , B , . Cet ensemble est capable, en présence de zymosan et de magnésium, d'agir sur C_3 et les facteurs suivants. Cette conception de PILLEMER fut ensuite l'objet de nombreuses critiques et tomba d'elle-même dans le discrédit jusqu'à une date récente où les travaux de ALPER , LACHMANN et surtout de MULLER-EBERHARDT (25) aboutissent à la description de la voie alterne dont les caractères sont très proches de ceux du système properdine qu'il convient donc d'étudier simultanément.

(1) Facteurs de la voie alterne : caractères physico-chimiques (cf. tableau)

(2) Alors que le calcium est un élément essentiel de la voie classique, la plupart des réactions de la voie alterne sont liées à la présence de magnésium.

(3) L'élément central de cette activation est une protéine décrite par MULLER-EBERHARDT (26), le C_3 proactivateur (C3PA) (équivalent à la GBG = "glycin - rich bêta-glycoprotéin" et au facteur B du système properdine).

(4) Sous l'action de la C3PA convertase, le C3PA est transformé en C3 activateur, C3A ou GGG (= "glycin - rich-gamma-globulin") par scission en deux fragments. Le C3A est différent de C3 convertase : l'activation directe de C3 peut être réalisée chez l'homme congénitalement déficient en C2; elle n'est pas inhibée par les sérums anti-C2.

(5) C3PA convertase (ou GBGase)
Elle existerait normalement à l'état de précurseur inactif (pro-enzyme); elle est activée en C3PA convertase sous l'action de divers facteurs. Les facteurs capables d'activer directement C3 par l'intermédiaire du C3PA sont multiples.

a) de nombreux facteurs exogènes peuvent intervenir dans des conditions physiologiques ou pathologiques et jouer le rôle d'activateur. Ce sont des polysaccharides (zymosan, inuline), des lipopolysaccharides (endotoxines bactériennes), des immuns complexes, des immunoglobulines agrégées, humaines ou animales. L'activation de C3 peut donc se produire soit par un mécanisme immunitaire, soit par des processus non immunologiques.

b) MULLER-EBERHARDT a isolé une protéine du venin de cobra (cobra factor) dont l'étude a permis d'individualiser certains des facteurs de la voie alterne. Le cobra factor est une protéine de PM = 140 000, qui, en s'unissant au C3PA,

Propriétés physico chimiques des facteurs de la VOIE ALTERNE

(Muller-Eberhard, Lachmann)

	Autres dénominations	Coefficient de sédimentation (S)	Mobilité électrophorétique	Poids moléculaire	Concentration sérique mg/l	Thermolabilité (56°-30mn)	Caractères biochimiques
C3PA	GBG Facteur B (Properdine)	5,5	Bêta	80 000	100-200	(+)	Pseudo globuline Résistant Hydrazine
C3PA Convertase	GBGase (?) Facteur D	3	Alpha	35 000			
C3A	GGG		Gamma	60 000			
Facteur du venin de cobra (cob-F)				140 000			Glycoprotéine
Inhibiteur C3b			Bêta	100 000		(-)	Révèle le site réactif avec conglutinine
Properdine		5,2	Bêta	220 000	10-20		Euglobuline
Facteur A properdine	C3b		Bêta 1	180 000			Euglobuline sensible hydrazine

forme un complexe équimoléculaire ayant les propriétés d'une C_3 convertase, capable de cliver C_3 en C_{3a} et C_{3b} et si C_5 et C_9 sont présents, de déclencher la lyse d'hématies non sensibilisées et le phénomène d'adhérence immune.

c)Enfin, plus récemment, a été mis en évidence le rôle de C_{3b} qui serait identique au facteur A du système properdine; c'est une euglobuline, que l'on peut considérer comme l'activateur naturel et spécifique du C3PA. Son mécanisme d'action est encore mal connu. Il agirait soit sur la proenzyme, soit plus vraisemblablement sur la C3PA convertase. Comme C_{3b} provient de la dégradation de C_3, un système auto-entretenu (boucle d'amplification) se trouve ainsi réalisé puisque le produit résultant de l'activation se trouve être l'activateur du système (dans la voie classique comme dans la voie alterne). Il doit donc exister un frein naturel : c'est l'inhibiteur de C_{3b} qui normalement détruit C_{3b} en le transformant en C_{3c} et C_{3d}. L'inhibiteur de C_{3b} est donc également connu sous le nom de "CONGLUTINOGEN-ACTIVATING FACTOR". Le rôle de l'inhibiteur de C_{3b} est essentiel. En son absence ou si C_{3b} est formé en quantité trop importante, il y a auto-activation de la voie alterne et disparition du C3PA.

d)La place de la properdine elle-même dans ce système reste mal précisée. Elle peut être identique au pro-enzyme (pro GBG ase). En tout cas, elle est indispensable à l'activation par les divers facteurs exogènes précédemment cités et elle agit à un stade précoce.

(6)Cette voie alterne d'activation joue vraisemblablement un rôle important en physiologie et pathologie.

a)L'activation directe de C_3 aboutit en effet à la formation de C_{3a} et à l'activation de C_5 avec apparition des actions anaphylatoxiniques, chimiotactiques et de l'adhérence immune. Ainsi s'explique l'importance de cette voie d'activation dans les processus de défense de l'organisme, en pathologie dans la constitution des processus inflammatoires et dans le déclenchement de la coagulation.

b)Le déficit congénital en inhibiteur de C_{3b} entraîne une baisse de C_3 et une sensibilité marquée aux infections (ALPER).

c)Une activation directe de C_3 par la voie alterne semble également exister dans certaines glomérulonéphrites à évolution chronique (glomérulonéphrites mésangioprolifératives hypocomplémentaires chroniques).

C)AUTRES MECANISMES D'ACTIVATION

a)Les réactions décrites pour le système hémolytique peuvent s'appliquer à toutes les cellules nuclées (leucocytes, plaquettes) et aussi aux bactéries. Toutes

VOIE ALTERNE (Mg^{++})

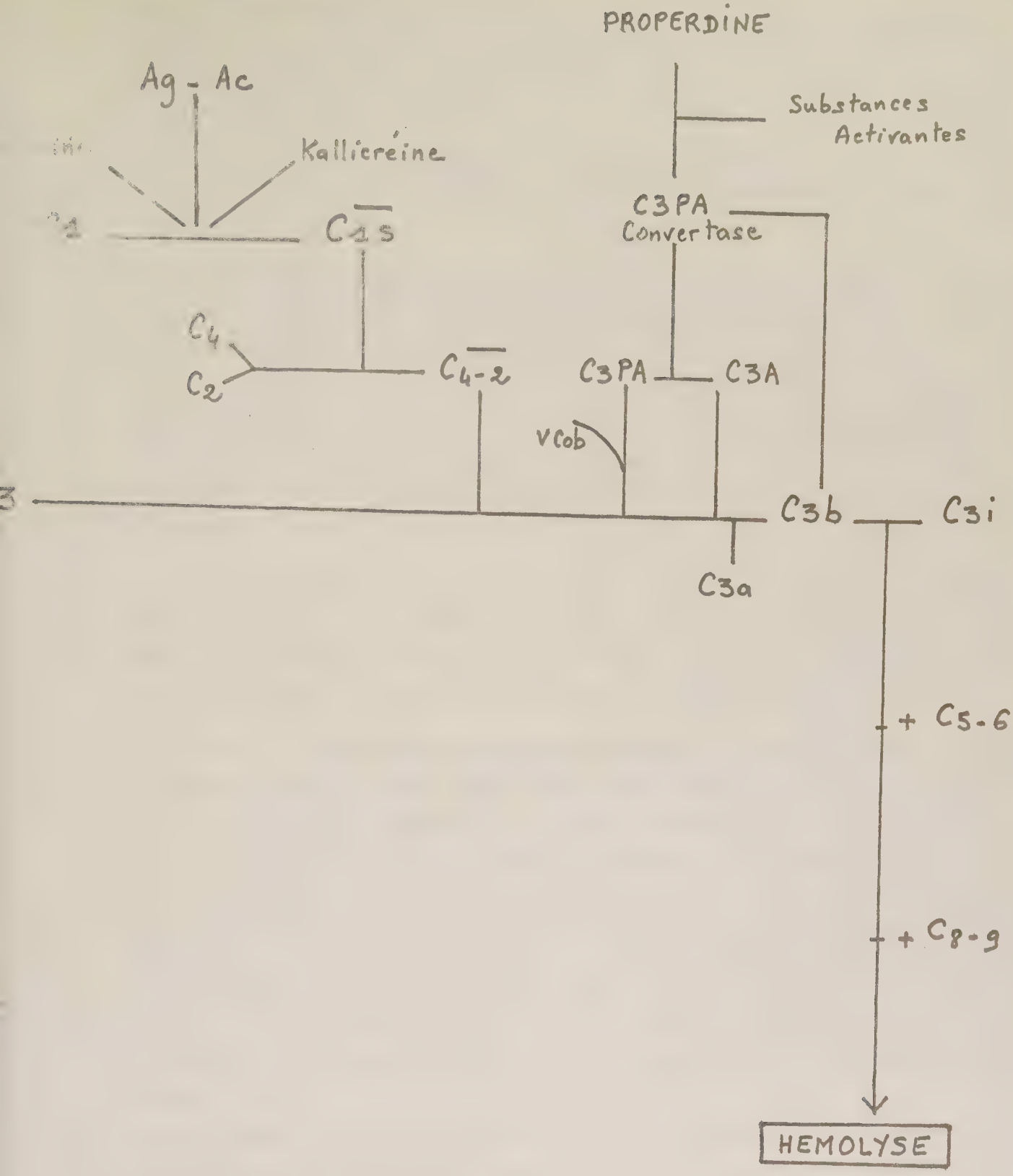


Schéma des 2 principaux modes d'activation de C3

C_{4-2} = C3 convertase

C3PA = C3 proactivateur

VCob = Facteur du venin de cobra.

substances activantes = endotoxines, polysaccharides, Ig agrégés, immuns complexes.

C3a = anaphylatoxines

ces cellules peuvent être lysées en présence de complément : l'importance de la réaction dépend alors:

- du nombre et de la distribution des récepteurs antigéniques sur la membrane cellulaire;
- de la nature et de la spécificité des anticorps concernés;
- des conditions physico-chimiques et ioniques indispensables au déroulement des réactions en chaîne.

b)L'activation peut se produire en phase liquide: des complexes antigènes-anticorps circulants peuvent fixer C_{1q} dans certaines conditions (excès d'anticorps, équivalence ou léger excès d'antigènes); C_1 ainsi activé peut déclencher la suite des réactions et en particulier la formation de la C_3 convertase. Les réactions à complexes immuns circulants (type maladie sérique) s'accompagnent en effet d'une consommation des divers composants du complément. Si cette réaction a lieu au voisinage de cellules même non sensibilisées, ces cellules peuvent alors fixer directement C_4 ou $C_{5,6,7}$ et subir une lyse.

c)La séquence classique d'activation du complément suppose un complexe antigène-anticorps fixant le complément par un lien C_1Fc de l'anticorps. Une réaction complète allant jusqu'à l'hémolyse est également possible par l'interaction de C_{1q} avec un anticorps libre non fixé à l'hématie, voire non dirigé contre elle.

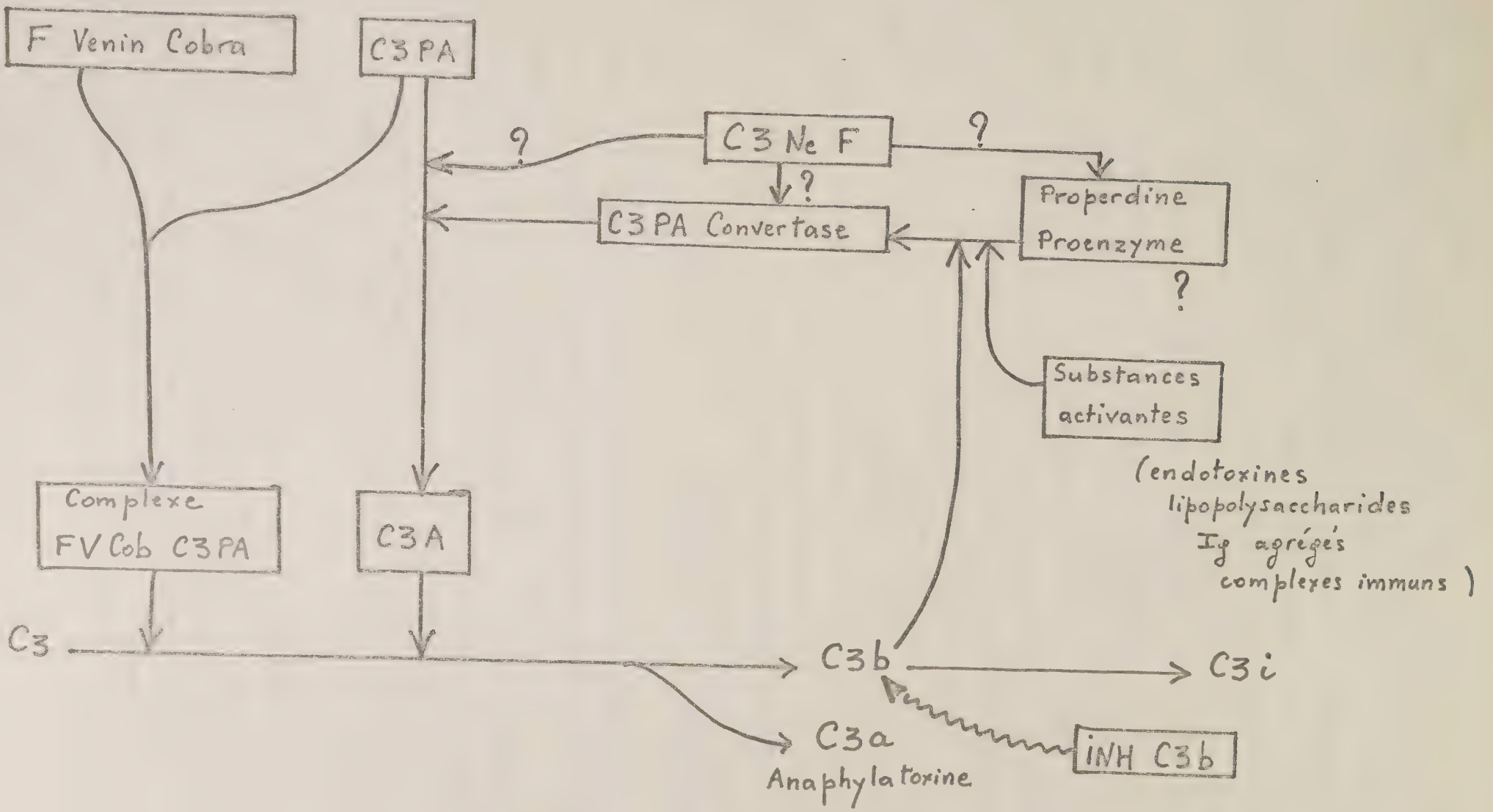
d)Enfin l'activation de certaines fractions du complément peut survenir en dehors de tout mécanisme immunitaire. C'est ainsi que C_{1q}, C_4 et surtout C_3 et C_5 peuvent être scindés sous l'action d'agents protéolytiques tels la kallicréine, la trypsine, sous l'influence de facteurs de la coagulation tels le facteur XII, la thrombine et la plasmine, également sous l'influence de protéinases d'origine tissulaires ou bactériennes et surtout d'enzymes lysosomiales des polynucléaires, d'endotoxines bactériennes, de certains venins de serpents. Dans toutes ces circonstances, il y a rarement activation de toute la séquence de C, mais action élective sur certaines fractions avec scission de ces fractions et apparition de produits biologiquement actifs tels les anaphylatoxines et les fractions chimiotactiques.

Ces phénomènes rendent compte du rôle important joué par le complément dans tous les processus inflammatoires non seulement d'origine immune, mais aussi d'origines diverses, mécaniques, infectieuses, ...

IV - FRACTIONS BIOLOGIQUEMENT ACTIVES DU COMPLEMENT

De très nombreuses activités biologiques peuvent être exercées soit

Schéma d'activation de C3 par la VOIE ALTERNE (d'après MULLER-EBERHARDT et LACHMANN)



par des composés intermédiaires de l'activation du complément, soit par des sous-fractions libérées au cours des processus d'activation. Une même activité peut en outre être reconnue à plusieurs éléments apparaissant à des stades différents.

(1)L'immuno-adhérence (NELSON 1953) est la fixation de complexes antigène - anticorps-complément à la surface d'hématies (de primates) non sensibilisées. Ce phénomène contribue à la défense contre les bactéries pathogènes et les virus, grâce au complément activé jusqu'à C_3 ou seulement jusqu'à C_4, un nombre plus important de molécules de complément étant indispensable dans ce dernier cas.

(2)La phagocytose par les polynucléaires neutrophiles est facilitée par le phénomène d'OPSONISATION. Celle-ci met en jeu les quatre premiers facteurs du complément fixés après action de l'anticorps spécifique. La phagocytose de complexes obtenus expérimentalement nécessite en effet l'activation de C_3, mais n'est ni accélérée par l'addition des facteurs suivants, ni freinée chez des souris déficientes en C_5. Par contre, elle est freinée par l'inactivateur de C_3.
Un stade de fixation préalable sur des sites récepteurs situés à la surface des leucocytes pourrait mettre en jeu le complément et préluder à la phagocytose.

(3)Dans la chimiotaxie, un facteur actif sur les polynucléaires de lapin est produit par le sérum frais en présence de complexes Ag - Ac (BOYDEN 1962). On sait actuellement qu'il existe au moins deux mécanismes aboutissant à la formation de ces facteurs chimiotactiques. Une des voies met en jeu l'activation séquentielle des facteurs à partir de la combinaison Ag - Ac jusqu'à C_5 inclusivement et même jusqu'à C_7.

Dans l'autre mode d'activation, des enzymes protéolytiques comme la plasmine, la trypsine ou des endotoxines agissent directement pour libérer des fragments actifs, soit à partir de C_3, soit à partir de C_5.
En outre, des recherches récentes (SANDBERG 1970) utilisant les gamma I agrégées de cobaye, qui ne fixent pas C_1, font penser que des fractions à activité chémotactique pourraient apparaître par la voie du C_3 proactivateur.
Rappelons d'ailleurs que d'autres facteurs, en dehors du complément, ont une activité chémotactique, notamment les enzymes lysosomiaux des polynucléaires.

(4)Libération d'histamine
Depuis FRIEDBERGER en 1910, on sait que l'addition de complexes Ag - Ac au sérum frais de cobaye déclenche la formation"d'anaphylatoxine", substance capable de reproduire les phénomènes du choc anaphylactique; cependant la possibilité de produire l'anaphylatoxine par action de nombreuses substances (gélatine, agar, venins, etc...) avait fait douter de la spécificité du phénomène.
Des travaux récents ont permis d'attribuer à C_{3a} (LEPOW et DIAZ da SILVA) et à

C_{5a} (JENSEN) les caractéristiques de l'anaphylatoxine classique. L'essentiel de l'action se fait par déclenchement de la dégranulation des mastocytes, avec quelques particularités suivant les espèces. On remarquera l'analogie entre les substances qui déterminent la formation d'anaphylatoxines et celles qui déclenchent l'activation du C_3 proactivateur. Le sérum humain contient une alpha-globuline capable d'inhiber l'action de l'anaphylatoxine (BOKISH et MULLER-EBERHARDT 1969).

(5)Activité du type kinine : lors de l'activation de C_2 est libéré un fragment de C_2 qui possède une activité vasomotrice voisine de celle des kinines, et paraît jouer un rôle important, notamment dans l'oedème.

(6)Propriétés lytiques : La séquence d'activation aboutit à la lyse des hématies. En effet, le résultat final de cette cascade d'activations enzymatiques est l'apparition dans la membrane de l'hématie de trous d'un diamètre de 80 à 100 Å, visibles au microscope électronique, qui permettent la fuite du contenu cellulaire et l'hémolyse; le nombre de ces orifices est très variable, pouvant atteindre 10 000 lésions par hématie, alors qu'un seul semble suffisant pour la destruction d'une hématie.

CONCLUSION

Les propriétés biologiques des diverses fractions du complément sont très importantes et jouent en immunopathologie et dans tout phénomène inflammatoire un rôle capital qui commence à être mieux connu.L'activation du complément a ainsi pour conséquence l'apparition de toute une série de substances douées de propriétés pharmacologiques très puissantes:

- augmentation de la perméabilité capillaire (sous l'action de la C_{1s}), des polypeptides provenant de C_4 et de C_2, de l'anaphylatoxine formée à partir de C_3 et C_5.
- augmentation de la phagocytose (C_3) et du chimiotactisme leucocytaire (C_3, C_5 et C_{5-6-7}).
- immunoadhérence (C_3)
- activation de la coagulation (C_6)
- action cytolytique (C_8 et C_9)

Nous pouvons ainsi conclure au rôle de défense de l'organisme assumé par le complément, mais également à son rôle de médiateur de processus immunopathologiques.

Quant aux méthodes de dosage du complément, nous ne ferons que les citer(21):

- méthodes hémolytiques
- méthodes basées sur les propriétés enzymatiques
- méthodes immunochimiques

et immunohistochimie.

(Nous parlerons de la technique de dosage adoptée au cours de notre envenimation expérimentale).

INTER-RELATIONS ENTRE LES SYSTEMES DE LA COAGULATION, DES KININES, ET DU COMPLEMENT

Le système kinine, tout comme celui de la coagulation et du complément est un système complexe de protéines, circulant sous forme inactives et s'activant en cascade les unes les autres. Ces 3 systèmes de médiation ont de nombreuses analogies de fonctionnement.

Etudions donc les relations entre chacun de ces systèmes :

I - Complément et hémostase

Les relations entre le complément et la coagulation peuvent être étudiées schématiquement de la façon suivante :

1) - activation du complément par les enzymes protéolytiques de la coagulation
2) - action du C_6 sur la coagulation
3) - action du complément en tant que constituant des complexes immuns dans les relations de ceux-ci avec la coagulation, et tout particulièrement avec l'agrégation plaquettaire.

1) Les enzymes protéolytiques de la coagulation, la plasmine notamment, peuvent agir sur d'autres substrats que le fibrinogène. Les travaux de PILLEMER, LEPOW et surtout RATNOFF ont bien montré que in vitro, la plasmine peut activer C_1 et le transformer en C_1 estérase. Il s'agit donc d'une activation de la séquence complète mais en l'absence d'anticorps.

La plasmine intervient aussi à un autre niveau de la séquence du complément : la plasmine peut cliver directement C_3, libérer l'activité anaphylatoxinique et déclencher ainsi l'activation par la voie "alterne" : la plasmine, ainsi d'ailleurs que la trypsine font partie des substances activatrices du "court-circuit". Ces enzymes poursuivant leur action protéolytique, peuvent même dégrader complètement la molécule C_{3b} (issue du clivage de C_3) et la transformer en C_{3c} et C_{3d} produits de dégradation terminaux de C_3.

2) Le rôle de C_6 dans la coagulation a été récemment mis en évidence par les travaux de l'équipe de MULLER-EBERHARDT sur des lapins carencés héréditairement en C_6. Chez ces lapins ZIMMERMAN et MULLER-EBERHARDT ont étudié la coagulation globale et les différents temps partiels, dosé certains facteurs et évalué parallèlement les composants du complément et leur activité.

L'effet de l'adjonction de sérum de lapin normal ou de C_6 purifié de lapin a été observé.

La consommation de plusieurs facteurs du complément au cours de la coagulation normale chez l'homme a été également recherchée.

Les lapins carencés en C_6 ont un temps de coagulation global très allongé (plus de 2 fois supérieur au témoin) et une très faible consommation de prothrombine. Tous les facteurs de la coagulation sont normalement présents, ce qui élimine un déficit héréditaire associé. Les plaquettes sont en nombre normal. Les temps partiels de la coagulation (temps de céphaline, temps de Quick, temps de thrombine) sont normaux, d'où l'hypothèse d'une anomalie fonctionnelle plaquettaire. L'apport de C_6 hautement purifié à partir de sérum de lapin corrige totalement ces anomalies. Chez l'homme, au cours de la coagulation normale, l'activité de C_6 et de C_7 est partiellement consommée, sans atteinte de C_2, C_8 ou C_9. Ces expériences suggèrent que le complément et notamment C_6, participe normalement à la coagulation.

Enfin, l'intervention de C_3 et C_4 dans la fibrinolyse normale a été suggérée en 1967 mais sans recevoir de confirmation jusqu'à présent. ZIMMERMAN et MULLER-EBERHARDTont également abordé le problème des rapports "complément-coagulation intra-vasculaire" au cours d'expériences utilisant des lapins déficients en C_6. Les inducteurs habituels de la "voie alterne" tels l'inuline particulaire, les endotoxines bactériennes, les gamma-globulines humaines agrégées sont également les inducteurs habituels de la coagulation intra-vasculaire expérimentale. Or, si des signes de coagulation intravasculaire peuvent être observés chez le lapin normal en présence de ces substances, il n'en est rien chez le lapin carencé en C_6 : cette absence de réponse est corrigée par l'apport de C_6 purifié aux lapins carencés. Ainsi, certaines coagulations intravasculaires de type immunologique ou de type SHWARTZMAN pourraient être liées à l'action du complément : il s'agirait d'une activation de la "voie alterne" par action sur C_3. Mais toutes ces expériences demandent à être approfondies, n'ayant pas encore reçu confirmation.

3) Tous les expérimentateurs, en effet, ne s'accordent pas sur la nécessité d'une intégrité du complément pour obtenir une coagulation intravasculaire. ZIMMERMAN et MULLER-EBERHARDT, eux-mêmes, font de prudentes réserves et supposent qu'il existe d'autres voies d'activation de la coagulation dans les mêmes situations immuno-pathologiques. Une coagulation intravasculaire peut être obtenue chez le lapin par des complexes immuns (ovalbumine) ou par injection de l'antigène spécifique chez un animal préalablement sensibilisé. La déplétion préalable du complément par des immunoglobulines humaines agrégées diminue la composante hypotensive du choc (anaphylatoxine ?), mais n'empêche en rien l'apparition d'une coagulopathie de consommation.

Le rôle du complément dans la coagulation intravasculaire du choc endotoxinique est également discuté. Chez le lapin, la thrombopénie est directement liée à l'immuno-adhérence de l'endotoxine aux plaquettes. L'immuno-adhérence, comme le release plaquettaire qui lui fait suite, dépend de la présence du complément. La dépletion préalable de C_3 ou de C_4 inhibe spectaculairement les effets de l'endotoxine. Chez les primates, l'endotoxine adhère aux globules rouges : l'hémolyse observée est probablement liée, elle aussi, à l'action du complément. Les relations entre complément et plaquettes peuvent se faire par l'intermédiaire des complexes immuns circulants. En effet, les complexes immuns entraînent in vitro une agrégation plaquettaire avec release. A l'inverse, les plaquettes activées par le P.A.F. ou "platelet activating factor" élaboré par les basophiles, pourraient secréter de l'histamine, augmentant la perméabilité capillaire et permettant le dépôt de complexes immuns.

II - Hémostase et kinines

Hémostase et kinines sont liées au niveau du facteur Hageman (cf. tableau). En effet, dans le plasma, la prékallicréine ne peut être activée par des procédés physiologiques que si ce plasma contient le facteur XII. Il est impossible, toujours dans des conditions physiologiques, d'activer la prékallicréine chez des sujets présentant un déficit congénital en XII. Il semble d'ailleurs que l'activation du XII englobe plusieurs phénomènes ; d'une part, une modification sérique de la molécule qui serait essentielle pour la voie intrinsèque de la coagulation, d'autre part, une fragmentation de la molécule avec apparition de fragments de poids moléculaire environ 3×10^4 Daltons, dits P.K.A., qui seraient essentiels pour l'activation de la prékallicréine. Il est probable que certains intermédiaires d'activation entre le XII et la prékallicréine, précédemment décrits sous le nom de PF/dil (facteur de perméabilité capillaire du plasma dilué) et prékininogénase II, doivent être confondus avec le P.K.A.

Quant à l'activation de la prékallicréine par la plasmine, elle ne peut s'observer dans des conditions physiologiques. Mais, outre l'action du XII sur la prékallicréine, la kallicréine pourrait, à son tour, activer le XII. Ce mécanisme explique un déficit constitutionnel de l'hémostase connu depuis quelques années et rapporté à un hypothétique "facteur FLETCHER". En fait, le facteur Fletcher est la prékallicréine, et le déficit constitutionnel en prékallicréine s'accompagne d'un trouble de l'hémostase.

III - Complément et kinines

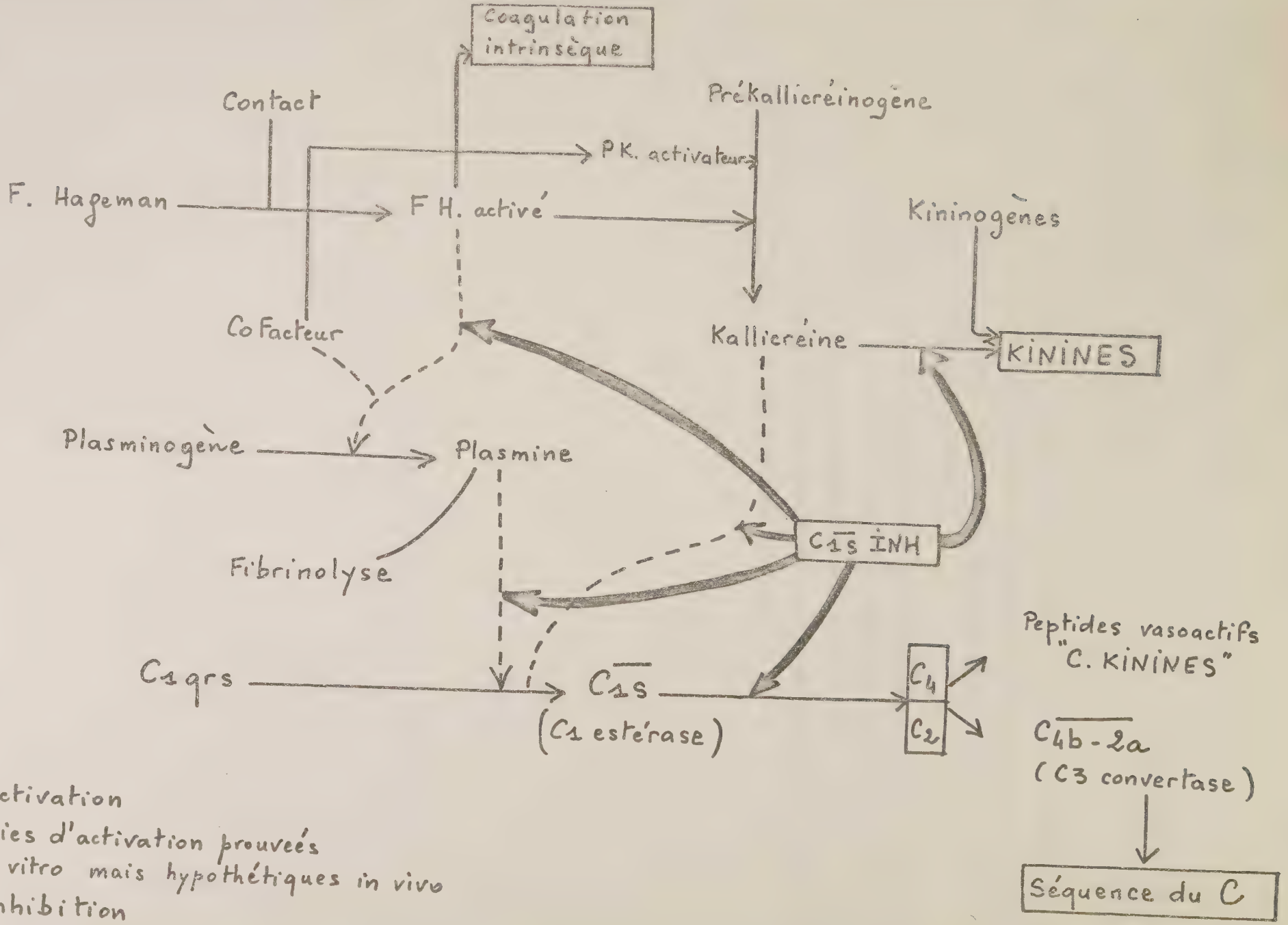
Il existe de nombreuses relations entre le système du complément et les médiateurs de l'inflammation. La plus importante n'engage pas les kinines mais le résultat physiologique en est très proche ; c'est la libération des puissantes anaphylatoxines à partir de C_3 et C_5 (C_{3a} et C_{5a}). Ces deux anaphylatoxines sont complètement inhibées par une enzyme plasmatique appelée "anaphylatoxin-inactivator". Les autres relations sont des interférences enzymatiques entre les deux systèmes ; la kallicréine est une polypeptidase à large spectre et pourrait comme la plasmine et la thrombine activer C_1 en C_1 estérase et engager ainsi la séquence classique. A l'inverse, l'inhibiteur de la C_1 estérase est une molécule polyvalente susceptible d'inhiber non seulement C_1 mais encore le facteur XII activé, le facteur XI activé, la plasmine et la kallicréine. Prenons comme exemple l'oedème angioneurotique héréditaire : cette affection relativement rare est définie par le déficit héréditaire de la C_1 estérase. Cliniquement cette affection se manifeste par des crises d'oedèmes de QUINCKE au cours desquelles l'infiltration laryngée est menaçante voire mortelle. Bien que le mécanisme intime du déclenchement des crises soit mal connu, on incrimine le facteur XII et la plasmine.

Seule, l'augmentation considérable de la perméabilité capillaire (responsable de l'oedème) semble liée à la libération d'un facteur "kinin-like" à partir de C_2 et C_4 sous l'action de la C_1 estérase. Il pourrait donc s'agir d'un authentique processus de libération des kinines, entretenu par l'absence d'un inhibiteur qui est commun aux deux systèmes.

MOVAT a montré que le sérum de cobaye ou de lapin n'ayant pas eu de contact avec le verre, lorsqu'il était incubé avec un précipité antigène-anticorps, donnait lieu à la production de kinines ; ce phénomène était inhibé par les inhibiteurs du facteur Hageman. La production d'anaphylatoxine et le système des kinines sont également activés par des polysaccharides (agar, amidon, inuline) mais seul le système des kinines est activé par les polysaccharides sulfatés, le kaolin et le verre.

Notons que certains venins de serpents sont des activateurs soit des deux systèmes, soit d'un seul des systèmes.

Ainsi, si le système de la coagulation n'a d'influence directe sur le système des kinines que par l'intermédiaire du facteur Hageman, la plasmine peut intervenir aussi bien dans la production d'anaphylatoxine que dans la production de kinines, soit en transformant une proenzyme en protéase active, soit en agissant


Coagulation intrinsèque
Contact
Prékallicréinogène
PK. activateur
F. Hageman
F H. activé
Kininogènes
Co Facteur
Kallicréine
KININES
Plasminogène
Plasmine
Fibrinolyse
C1s INH
Peptides vasoactifs "C. KININES"
C1qrs
C1s
C4
C2
(C1 estérase)
C4b-2a
(C3 convertase)
Séquence du C
Activation
voies d'activation prouvées in vitro mais hypothétiques in vivo
Inhibition

directement sur les substrats.

La comparaison des activités biologiques des kinines d'une part, de celles des anaphylatoxines et des facteurs chimiotactiques formés à partir du complément d'autre part, montre de nombreux traits communs.

Pour conclure cette étude il persiste la notion fondamentale de l'existence de trois systèmes en cascade, intimement liés en plusieurs points et formant un triangle d'attaque d'une étonnante puissance, principal instrument de certains processus immunopathologiques.

Il résulte de ces recherches l'intrication des mécanismes de l'hémostase, des kinines et du complément pour expliquer leur action pro-inflammatoire concrétisée par l'oedème post-envenimation. Après avoir tenté d'élucider cette pathogénie inflammatoire, nous entreprendrons une étude expérimentale afin de prouver l'incidence de tous les systèmes précités.

PATHOGENIE DE L'INFLAMMATION

I - Logistique de l'inflammation

1) Tout d'abord étudions les initiateurs de la réaction inflammatoire.

- le stimulus de l'inflammation peut être initiateur par le biais d'une toxin

  Ces toxines peuvent être par elles-mêmes chémotactiques, c'est-à-dire agir directement sur les polynucléaires et les macrophages en les attirant vers elles. Mais le plus souvent ces toxines sont indirectement chémotactiques : coagulases, hémolysines agissant sur le collagène, sur la coagulation, libérant ainsi des facteurs eux-mêmes chémotactiques.
  Ces toxines peuvent être indirectement stimulus en tant qu'antigènes déclenchant la réponse immunitaire.

- la coagulation du sang dans la zone lésée.

  Les facteurs de la coagulation circulent habituellement sous forme inactive mais dès qu'un vaisseau est lésé ou que la perméabilité permet à ces facteurs de quitter le lit vasculaire, les activateurs de la coagulation entrent en jeu. Certains des facteurs de la coagulation activée sont également des activateurs de la réaction inflammatoire.

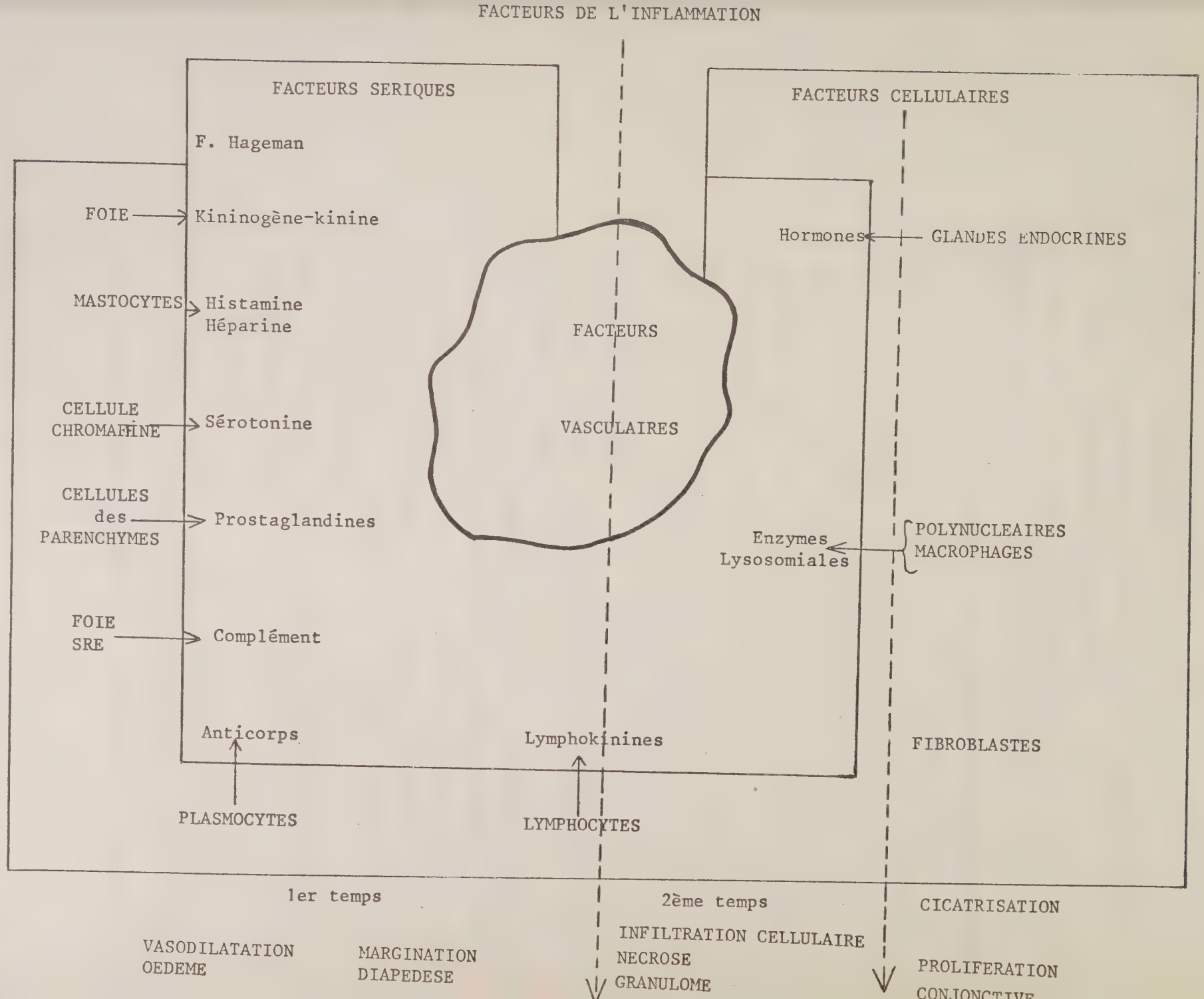
- les plaquettes activées par le collagène libèrent la sérotonine qui augmente la perméabilité vasculaire

- Le facteur Hageman ou facteur XII ou facteur contact est également sous sa forme active un activateur des kallicréinogènes que nous retrouvons dans le système kininogène - kinine.

- La fibrine, terme ultime de la coagulation, est également un puissant facteur chémotactique. Elle est aussi un activateur de la fibrinolyse et en particulier du système plasmine. La plasmine quant à elle est un activateur du système kinine et de C_3 (cf. tableau coagulation et inflammation).

- Accessoirement les produits de dégradation du collagène sont eux-mêmes fortement chémotactiques pour les polynucléaires.

- et surtout la formation de complexes antigène-anticorps.
  La rencontre d'un lymphocyte sensibilisé et de son antigène va déclencher la réaction inflammatoire.
  Le complexe antigène-anticorps va fixer le complément ; le lymphocyte


FACTEURS DE L'INFLAMMATION
FACTEURS SERIQUES
F. Hageman
FOIE
Kininogène-kinine
MASTOCYTES
Histamine
Héparine
CELLULE CHROMAFFINE
Sérotonine
CELLULES des PARENCHYMES
Prostaglandines
FOIE SRE
Complément
Anticorps
PLASMOCYTES
FACTEURS CELLULAIRES
Hormones
GLANDES ENDOCRINES
FACTEURS VASCULAIRES
Enzymes Lysosomiales
POLYNUCLEAIRES MACROPHAGES
Lymphokinines
LYMPHOCYTES
FIBROBLASTES
1er temps
2ème temps
CICATRISATION
VASODILATATION OEDEME
MARGINATION DIAPEDESE
INFILTRATION CELLULAIRE
NECROSE
GRANULOME
PROLIFERATION CONJONCTIVE

sensibilisé en présence d'antigènes synthétise et libère les facteurs qui, les uns accroissent la perméabilité vasculaire, les autres attirent et fixent les macrophages etc., nous insisterons plus loin sur ces faits.

2) Les médiateurs de l'inflammation.

Nous étudierons successivement le système kinine, le système complément, le système plasmine, l'histamine et la sérotonine.

- Les systèmes kinine, complément étant étudiés auparavant, nous ne ferons que rappeler brièvement leur action pro-inflammatoire.

  . Les kinines sont de puissants vaso-dilatateurs et des agents chémotactiques. Nous savons que la kallicréine plasmatique peut être activée par le facteur Hageman, ainsi l'activation de la coagulation étant le facteur déclenchant de l'inflammation.
  De plus la coagulation finissante peut intervenir sur les kallicréines et le kininogène par l'intermédiaire de la plasmine. Il ne faut pas omettre que les kallicréines peuvent aussi s'activer en présence de protéases, de complexes antigènes-anticorps.

  . Quant au système du complément, il joue un rôle considérable dans l'inflammation qu'elle soit d'origine immune ou non.
  Un bref rappel des facteurs du complément mettra en évidence leur action inflammatoire

  C_1 activé est une estérase qui, entre autres propriétés, augmente la perméabilité vasculaire.

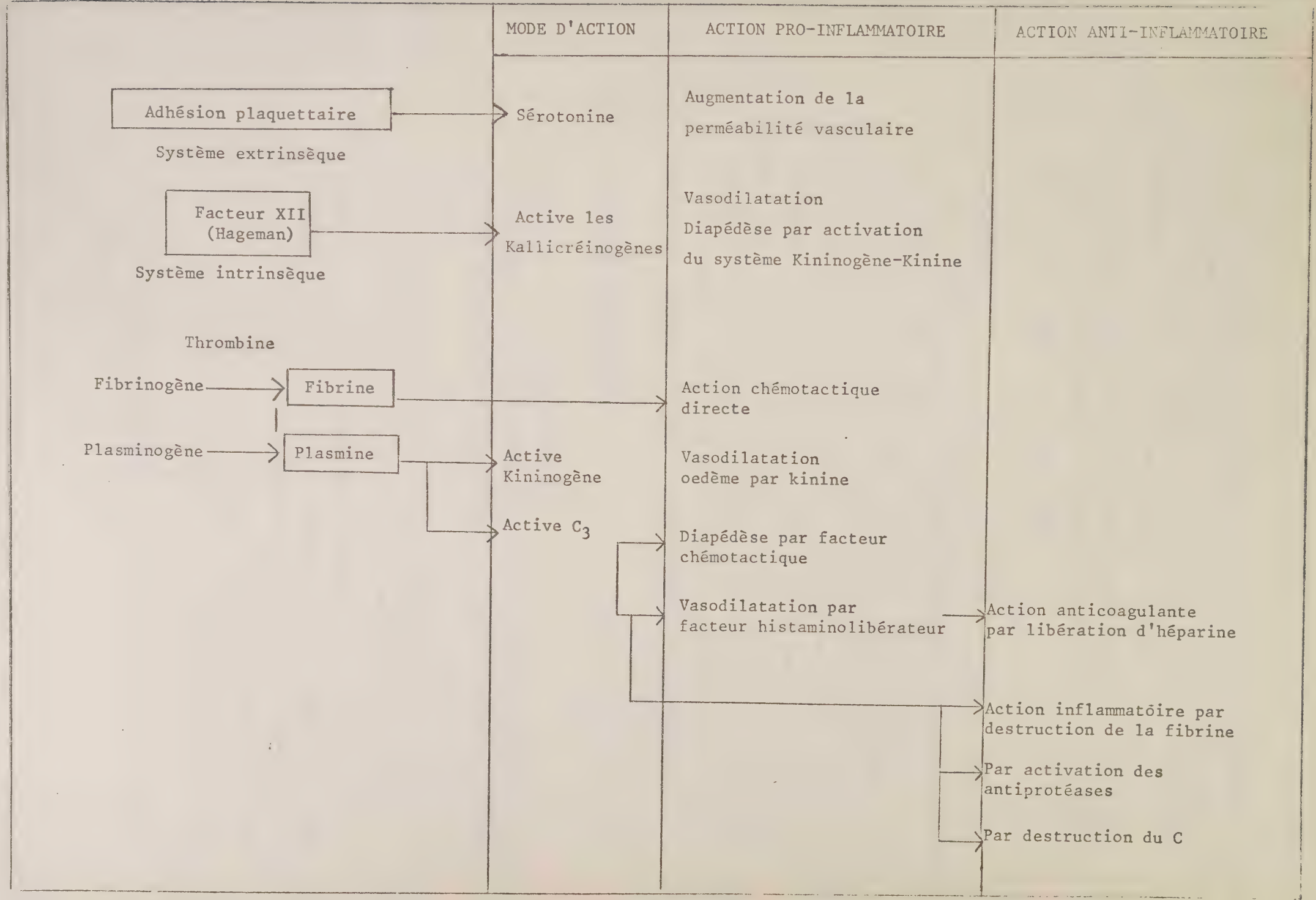
  C_3 activé ou son clivage par la plasmine, libère un fragment qui a un fort pouvoir chémotactique, mais il libère également un autre peptide qui entraîne à son tour la libération d'histamine des mastocytes, agissant également sur la perméabilité vasculaire.

  C_5 activé libère une anaphylatoxine qui agit également sur la libération d'histamine.

  Enfin le complexe C_5 C_6 C_7 activé est lui-même doué de propriétés chémotactiques in vivo.

- Le système plasminogène-plasmine
  le plasminogène, activé par les protéines dénaturées, par la fibrine, va agir sur C_3 libérant l'anaphylatoxine qui agit sur la libération d'histamine

- l'histamine provenant des mastocytes et des plaquettes a une action précoce


MODE D'ACTION
ACTION PRO-INFLAMMATOIRE
ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE
Adhésion plaquettaire
Système extrinsèque
Sérotonine
Augmentation de la perméabilité vasculaire
Facteur XII (Hageman)
Système intrinsèque
Active les Kallicréinogènes
Vasodilatation
Diapédèse par activation du système Kininogène-Kinine
Thrombine
Fibrinogène
Fibrine
Action chémotactique directe
Plasminogène
Plasmine
Active Kininogène
Vasodilatation oedème par kinine
Active C_3
Diapédèse par facteur chémotactique
Vasodilatation par facteur histaminolibérateur
Action anticoagulante par libération d'héparine
Action inflammatoire par destruction de la fibrine
Par activation des antiprotéases
Par destruction du C

dans l'inflammation mais peu durable, se limitant à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cette libération d'histamine s'accompagne également de libération d'héparine qui limite les phénomènes de coagulation dans la microcirculation locale.

- la sérotonine produite lors de l'agrégation plaquettaire a une action transitoire au tout début de la réaction inflammatoire. Elle augmente également la perméabilité vasculaire.

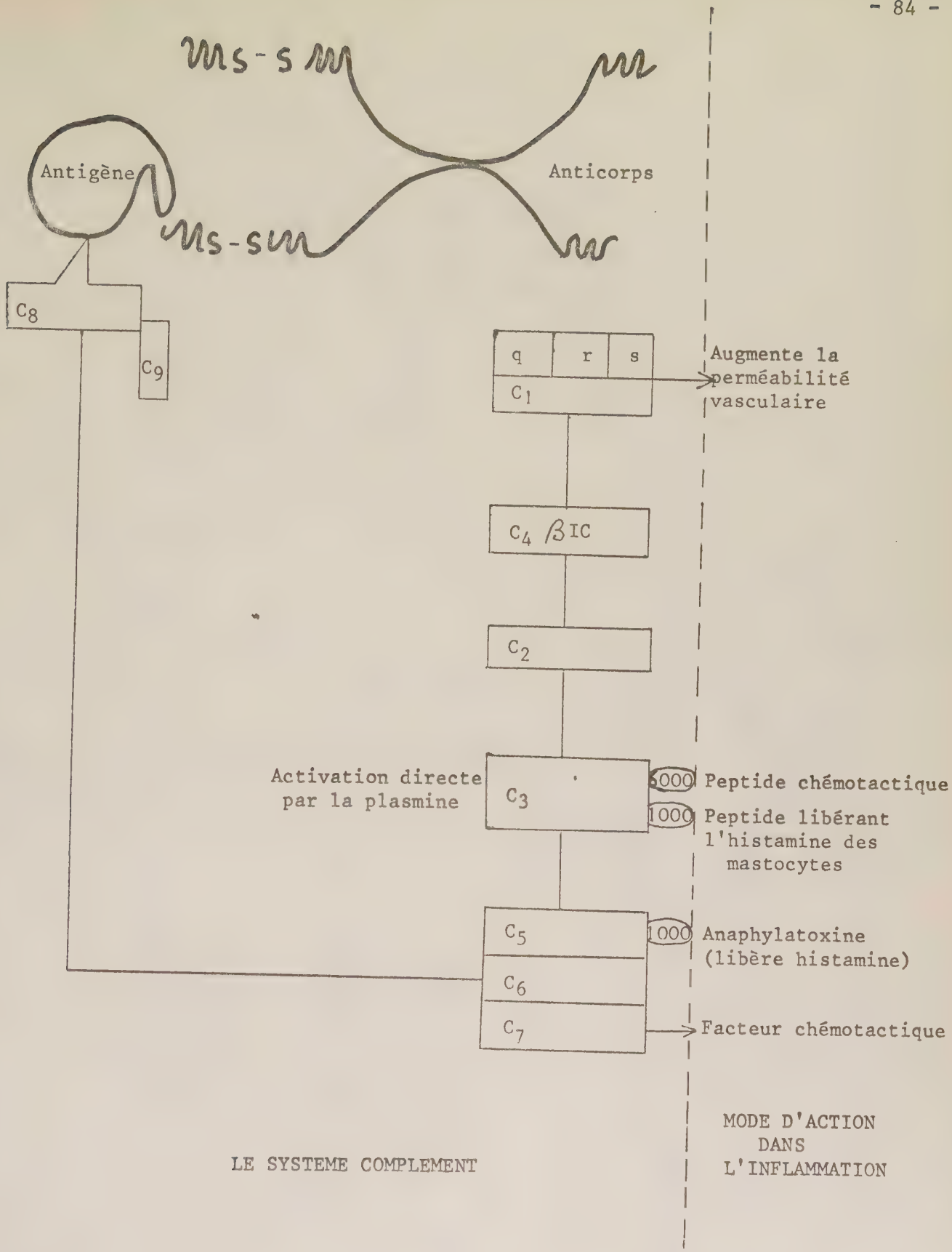
·3) Les vaisseaux

Il s'agit essentiellement ici de la microcirculation : artérioles, veinules, capillaires et lymphatiques.
Ils jouent un rôle capital tout au long de la réaction inflammatoire, tout à la fois cible des médiateurs, moyen de transport du sang donc des facteurs de l'inflammation, moyen de transport également des matériaux qui serviront à la reconstruction dans le foyer inflammatoire. Nous n'insisterons pas davantage sur ce facteur vasculaire. Rappelons nous seulement qu'il faut distinguer d'un côté ce que l'on pourrait appeler les véritables combattants de l'inflammation, les polynucléaires et les macrophages, d'autre part les lymphocytes, les plasmocytes et les fibroblastes et leurs annexes.

II - Stratégie de l'inflammation

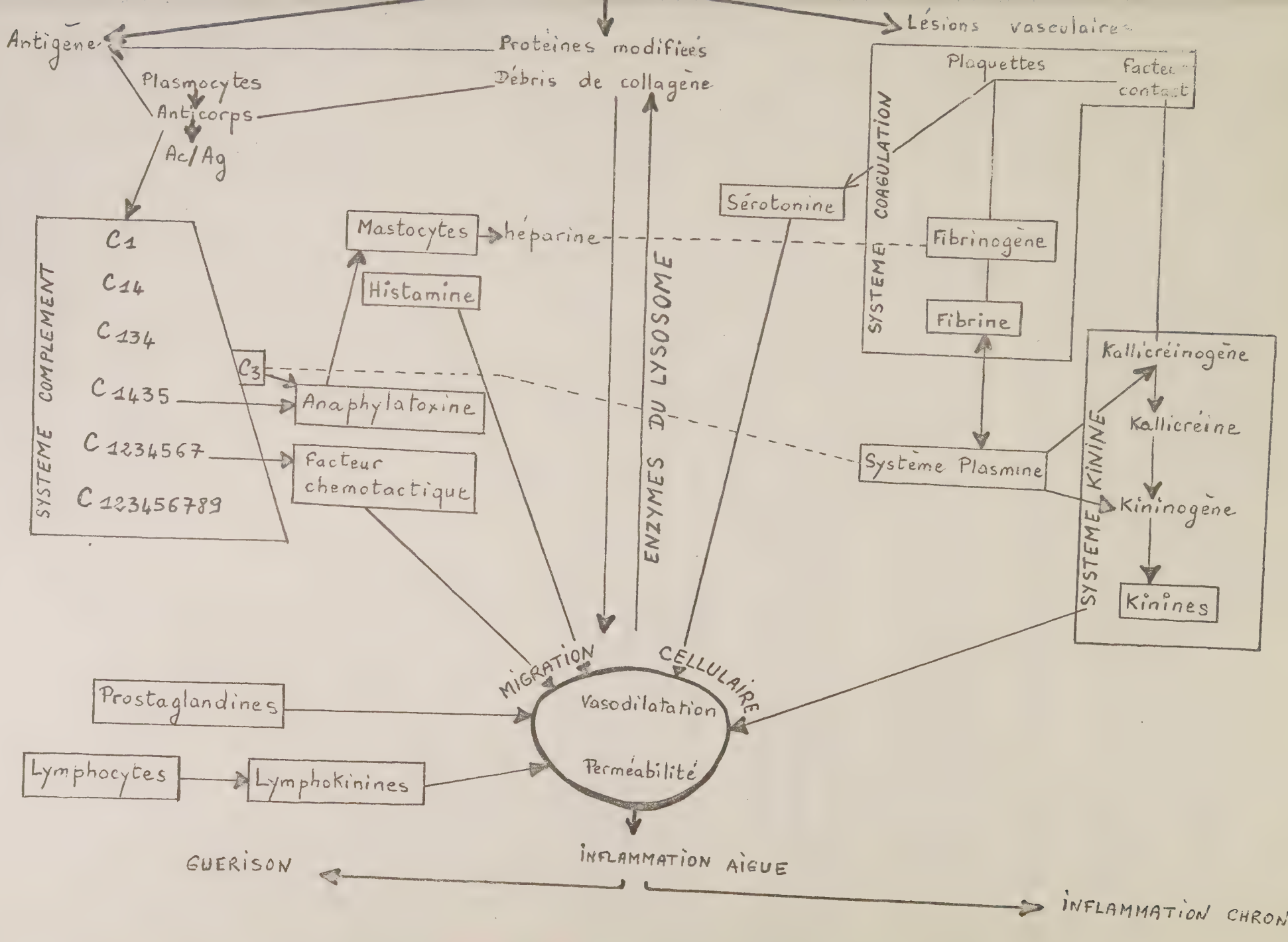
L'inflammation évolue en deux phases :

- une précoce, aigüe où dominent la vasodilatation, l'oedème, la diapédèse et qui est surtout sous le contrôle des facteurs sériques de l'inflammation.
- la suivante où domine l'infiltration cellulaire et où les lésions seront plus importantes, la guérison se faisant au prix d'une cicatrice.
- Les mécanismes anti-inflammatoires endogènes.
  A côté des mécanismes de l'inflammation, on ne doit pas oublier que l'organisme dispose de nombreux mécanismes pour limiter et mettre fin à une réaction inflammatoire. Il existe de nombreux inhibiteurs qui évitent l'activation en cascade des systèmes protéiques :
  . inhibiteur de la coagulation : mastocytes qui libèrent l'héparine in situ
  . antithrombine 3 empêchant la transformation du fibrinogène en fibrine



LE SYSTEME COMPLEMENT

MODE D'ACTION DANS L'INFLAMMATION


Antigène
Plasmocytes
Anticorps
Ac/Ag
Protéines modifiées
Débris de collagène
Lésions vasculaires
Plaquettes
Facteur contact
SYSTEME COAGULATION
Sérotonine
Fibrinogène
Fibrine
SYSTEME COMPLEMENT
C1
C14
C134
C1435
C1234567
C123456789
Mastocytes
héparine
Histamine
C3
Anaphylatoxine
Facteur chemotactique
ENZYMES DU LYSOSOME
Système Plasmine
Kallicréinogène
Kallicréine
Kininogène
Kinines
SYSTEME KININE
MIGRATION CELLULAIRE
Vasodilatation
Perméabilité
Prostaglandines
Lymphocytes
Lymphokinines
GUERISON
INFLAMMATION AIGUE
INFLAMMATION CHRONIQUE

- plasmine qui dissout la fibrine
- l'activation du système complément peut être limitée dès son début par l'inhibiteur de C_1 estérase.
  Cet inhibiteur est aussi un inhibiteur de la kallicréine plasmatique, il limite donc l'activation du système kininogène - kinine.
- les kininases plasmatiques et cellulaires détruisent les kinines.

Tous ces facteurs, toutes ces clefs de sécurité permettent dans la majorité des cas soit d'empêcher le déclenchement de la réaction inflammatoire, et en tous cas permettent d'en limiter les effets dans l'espace et dans le temps permettant ainsi l'adjuvant thérapeutique.

Il est certain que l'étude systématique des facteurs de l'inflammation, des inhibiteurs, que la meilleure connaissance des mécanismes antiinflammatoires endogènes va permettre la découverte de moyens thérapeutiques plus physiologiques que ceux actuellement employés.

Notre propos étant basé sur l'oedème post-envenimation et accessoirement la CIVD, notre impact thérapeutique s'efforcera de lutter contre les mécanismes générateurs de cet oedème et de cette coagulopathie de consommation. Une expérimentation tentera d'appuyer ces diverses confrontations physiopathologiques et s'efforcera de prouver sinon d'émettre l'hypothèse de l'existence d'un traitement adéquat après morsure de vipère.

EXPERIMENTATION

La toxicité des venins dépend de plusieurs facteurs : des conditions saisonnières, de la taille et de l'origine du spécimen, selon que l'animal est en captivité ou libre, et de la fréquence des prélèvements du venin.
La toxicité du venin est variable selon l'animal employé pour l'expérimentation. La dose capable de tuer les animaux d'espèces différentes n'est pas strictement proportionnelle au poids de ces animaux, qui témoignent ainsi d'une plus ou moins grande sensibilité spécifique au poison.

Après avoir évoqué les processus pathogéniques consécutifs à une morsure par viperidae, nous avons entrepris une envenimation expérimentale afin de prouver les arguments précédemment avancés.
Nous adopterons le plan suivant:

1) matériel, animaux et venins,
2) méthodes d'études,
3) résultats expérimentaux, discussion.

1)Le matériel

a)Les animaux: Nous avons utilisé des animaux d'emploi courant en laboratoire. L'expérimentation a été réalisée sur des rats et des lapins.

b)Le venin: Pour tous les animaux, nous avons disposé de venin lyophilisé de vipère aspic, provenant des laboratoires Mérieux.

c)L'héparine:Un des buts de ce travail était de prouver qu'il existe bien un syndrome de consommation et par là même que l'héparinothérapie curative, voire "préventive" protégeait ces animaux.
Nous avons utilisé l'héparinate de sodium et de calcium des laboratoires Choay.

d)L'acide tiaprofénique: Le but principal de cette expérimentation était de montrer qu'il existe bien un oedème après morsure de viperidae et par là même que l'injection intraveineuse d'acide tiaprofénique pouvait avoir une action curative, voire préventive, sur cet oedème. Nous avons utilisé l'acide tiaprofénique ou R U 15060 des laboratoires Roussel.

2)Les méthodes d'études

a)Pour les rats: l'étude fut limitée à trente. Seule l'observation visuelle fut prise en compte, c'est-à-dire le temps séparant l'instant de l'envenimation de celui de la mort, et le temps d'apparition d'un oedème irréfutable. Plusieurs rats indemnes de toute thérapeutique ont été soumis à l'envenimation. D'autres furent soumis à l'envenimation après avoir reçu 1 000 unités par kilogramme d'héparinate de calcium, et une troisième série fut envenimée après avoir reçu de l'héparinate de calcium et une injection d'acide tiaprofénique dans la veine caudale.

b)Pour les lapins: l'expérimentation portera sur une trentaine de lapins. Certains, indemnes de toute thérapeutique, furent soumis à l'envenimation; d'autres furent envenimés après avoir reçu de l'héparinate de calcium et de sodium. Sur chaque série pratiquée, un lapin fut pris comme témoin.

Le bilan biologique pratiqué comprenait : une numération plaquettaire, un thromboélastogramme sur sang total, sur plasma et sur plasma témoin - plasma malade, et un dosage du complément CH_{50}.
Nous décrirons les principes de ces explorations plus en détail dans le chapitre des résultats intéressant ces animaux.

3)Résultats expérimentaux - Discussion

Si chez le rat, ces résultats n'apportèrent que peu de commentaires, chez le lapin l'expérimentation fut plus bénéfique par le biais d'une exploration biologique plus importante.

a)Les rats: Chez ces animaux, l'expérimentation n'a pas toujours été très démonstrative. Le tableau suivant résumera notre expérimentation..

Doses utilisées, en fonction d'un poids d'environ 300 g. :

-Venin : 95 mg de venin lyophilisé fut reconstitué dans 0,27 ml d'eau physiologique
Les doses injectées furent successivement de 25 puis de 50 microlitres à chaque rat. L'injection de venin fut pratiquée en sous-cutanée, dans le tarse d'une des pattes postérieures de rat.

-Héparinate de calcium : La dose utilisée fut de 1 000 unités par kilogramme, sachant qu'il y a 25 000 unités par millilitre. Une dilution au 1/10 fut pratiquée

avec du sérum physiologique.
L'injection sous-cutanée fut de 0,37 ml par rat.

-Acide tiaprofénique ou RU15060 : La dose expérimentée fut de 4 mg/kg (flacon de 5 ml contenant 200 mg),la dose individuelle étant de 1,2 mg pour des rats de 300 grammes.
Après dilution au 1/10 et reconstitution avec du Tham, l'injection intraveineuse fut de 0,3 ml par rat.

Pour la compréhension des résultats, ces rats ont été numérotés de 1 à 30.

rats n°	Héparinate de calcium	RU 15060	Venin	Résultats
1	0	0	50	Tarse oedématié, noirâtre 20 mn après; oedème monstrueux au bout 60e mn; mort au bout de 24 h.
2	0	0	50	Tarse violet puis noirâtre 15 mn après; 1 heure après, oedème de tout le membre
3	0	0	50	Important oedème mort au bout de 24 heures
4	0,37	0	50	oedème envahissant tout le membre mort au bout de 48 heures
5	0,37	0,3	50	important oedème de la patte mort au bout de 48 heures
6	0,37	0	25	aspect oedématié et noirâtre du tarse
7	0,37	0,3	25	idem
8	0,37	0,3	25	volumineux oedème du tarse mort au bout de 48 heures
9	0,37	0,3	0	Bon état : aucune modification
10	0,4	0,3	50	oedème du tarse 15 mn après, à 60 mn réinjection de 0,2 ml d'héparinate de calcium
11	0,4	0,3	50	volumineux oedème de tout le membre mort à la 60e mn
12	0,4	0,3	50	oedème - réinjection de 0,2 ml d'héparinate de calcium mort au bout de 24 heures
13	0,4	0	50	oedème - mort au bout de 48 heures
14	0,4	0	50	(important oedème du tarse (
15	0,4	0	50	((mort au bout de 24 heures (

rats n°	Héparinate de calcium	RU 15060	Venin	Résultats
16	0,37	0,30	25	absence d'oedème Tarse non modifié 24 heures après
17	0,37	0,30	25	important oedème du tarse mort au bout de 24 heures
18	0,37	0,30	25	absence d'oedème état satisfaisant au bout de 24 heures
19	0,37	0,30	25	volumineux oedème noirâtre mort au bout de 48 heures
20	0,37	0	25	monstrueux oedème de tout le membre, noirâtre, hémorragie locale
21	0,37	0,30	25	absence d'oedème bon état au bout de 24 heures
22	0,37	0,30	25	oedème minime du tarse, aspect violacé - mort au bout de 24 heures
23	0,37	0,30	25	oedème du tarse, extension à tout le membre
24	0,37	0,30	25	volumineux oedème mort 2 heures après
25	0,37	0,30	25	monstrueux oedème de tout le membre - aspect noirâtre - mort 1 heure après
26	0,37	0	25	monstrueux oedème mort quelques heures après
27	0,37	0,40	25	oedème minime du tarse mais mort au bout d'une heure
28	0,37	0	25	volumineux oedème de tout le membre
29	0,37	0,40	25	oedème de la patte mort au bout de 24 heures
30	0,37	0,40	25	important oedème mort au bout de 48 heures

Plusieurs raisons expliquent ces échecs:

- Pour ces animaux se pose déjà le problème de la capture sans risque, expliquant ainsi l'appréhension lors de la réalisation des injections.

- L'injection strictement intraveineuse, caudale, n'était pas de réalisation facile. Les difficultés ne furent pas moindres lors de la tentative d'une intraveineuse au niveau de la saphène de la cuisse après tonte de la patte.

- Lors de l'injection de venin, le brusque retrait de la patte d'un des animaux rendit tout à fait indéterminable la quantité de venin reçue.

Discussion:

Les réactions locales, après envenimation, dans le tarse d'une des pattes postérieures du rat, sont rapidement importantes. Après quelques minutes, le tarse s'oedèmatie, devient acchymotique et passe du rouge foncé au violet, pour être noirâtre vers la vingtième minute. On note également des hémorragies avec nécrose des "doigts".

Ces observations montrent que:

1/Une héparinothérapie préventive ne peut s'opposer à l'effet inflammatoire des kinines;

2/Notre expérimentation de l'acide tiaprofénique, dans le but d'inhiber la libération des kinines engendrée par les protéases du venin, n'a pas permis de situer de façon démonstrative, l'action d'un inhibiteur de la trypsine. Malgré tout, cela permet d'évoquer la possibilité d'une thérapeutique adaptée anti-oedémateuse.

b) Chez les lapins (poids variant entre 2,200 kg et 4,800 kg).

-Venin: même origine que pour l'étude précédente, sur les rats.
952 mg de venin lyophilisé a été reconstitué avec 2,7 ml de sérum physiologique.

-Héparine: héparine des laboratoires Choay.
héparinate de sodium et de calcium.

-Inoculation du venin: L'envenimation est faite par voie veineuse, par une veine de l'oreille.
L'héparine est injectée par la même voie, dans l'autre oreille.

-Etude de la coagulation: Les prélèvements ont été réalisés, soit par ponction artérielle de l'oreille, soit par ponction intracardiaque en cas d'échec de la voie artérielle de l'oreille, ou si l'état clinique de l'animal devenait inquiétant.
Les différents paramètres que nous avons étudiés sont les suivants:
-plaquettes
-thromboélastogramme . sur sang total
. sur plasma
. avec test de transfert.

Numération des plaquettes

Le sang est prélevé dans une pipette à numération de globules rouges. L'anticoagulant utilisé est l'E.D.T.A. dipotassique à une concentration de 4 mM (réactif plaxan). Après homogénéisation du mélange, on laisse reposer 5 minutes, et le mélange est mis en cellule de THOMAS. Après sédimentation, les plaquettes sont comptées dans la cellule entière. Le nombre des plaquettes par mm^3 correspond à la numération faite dans la cellule multipliée par 100, pour la dilution, et multipliée par 10 pour le volume de la cellule.

Thromboélastographie

Un appareil imaginé par HARTERT en 1948 enregistre automatiquement les résultats du déroulement, in vitro, de la coagulation.
Il se compose schématiquement d'une cuve oscillant autour d'un axe, où est placé l'échantillon de sang ou de plasma à étudier, et d'un cylindre baignant librement dans cette cuve, solidaire d'un dispositif enregistreur de mouvements. Le cylindre n'est mobilisé qu'au moment où se forme la fibrine, et les sollicitations qu'il reçoit de la cuve deviennent maximales quand le caillot a acquis sa structuration complète.

Deux types de constantes, mesurées en millimètres, peuvent être définies:

- des constantes longitudinales correspondant à l'aspect chronométrique de la coagulation,

- des constantes transversales correspondant à l'aspect dynamique ou structural de la coagulation.

Etude du complément

Les prélèvements ont été réalisés par ponction artérielle de l'oreille ou par ponction intracardiaque quand l'état clinique le nécessitait.

Dans un premier temps, nous avons réalisé la mesure de ce paramètre chez un témoin, puis dans la série expérimentée.

Des prélèvements successifs ont été réalisés - avant héparinothérapie,
- après héparinothérapie,
- après envenimation.

Nous avons dosé le CH_{50} ou complément hémolytique à 50 %. Il est défini comme la plus petite quantité de sérum capable de donner 50 % d'hémolyse.

La méthode de dosage utilisée a été la suivante : On mesure une activité biologique globale : à une suspension d'hématies de mouton sensibilisées par des anticorps spécifiques de lapin, on ajoute une quantité appropriée de sérum. On peut ainsi estimer que dans des conditions rigoureuses, le pourcentage de cellules lysées est fonction de la teneur en complément du sérum. A une quantité constante du mélange hématies de mouton + sérum de lapin antimouton, sont ajoutées des doses croissantes de sérum à titrer. Les hémolyses obtenues sont mesurées au photocolorimètre. La courbe établie permet la détermination de la quantité de sérum qui provoque l'hémolyse de 50 % des hématies utilisées.

On a ainsi une unité CH_{50} qui, ramenée à 1 ml, permet d'obtenir l'activité complémentaire globale du sérum.

Conduite de l'expérimentation

Dans chaque série, un lot est pris comme témoin.

L'expérimentation a porté sur vingt-neuf lapins qui recevront les numéros de 1 à 29 pour la compréhension des résultats.

Nous n'avons pas cherché à déterminer la dose minima mortelle de venin qui représente la plus petite quantité de ce poison à l'état sec, capable de tuer les animaux d'épreuve dans des conditions parfaitement définies.

Les doses minimales mortelles de venin de viperidae, exprimées en milligrammes par kg de poids vif pour le lapin, éprouvé par la voie veineuse, précisées par différents expérimentateurs sont les suivantes :

viperidae aspis : 0,35 mg/kg
viperidae russellii : 0,30 mg/kg

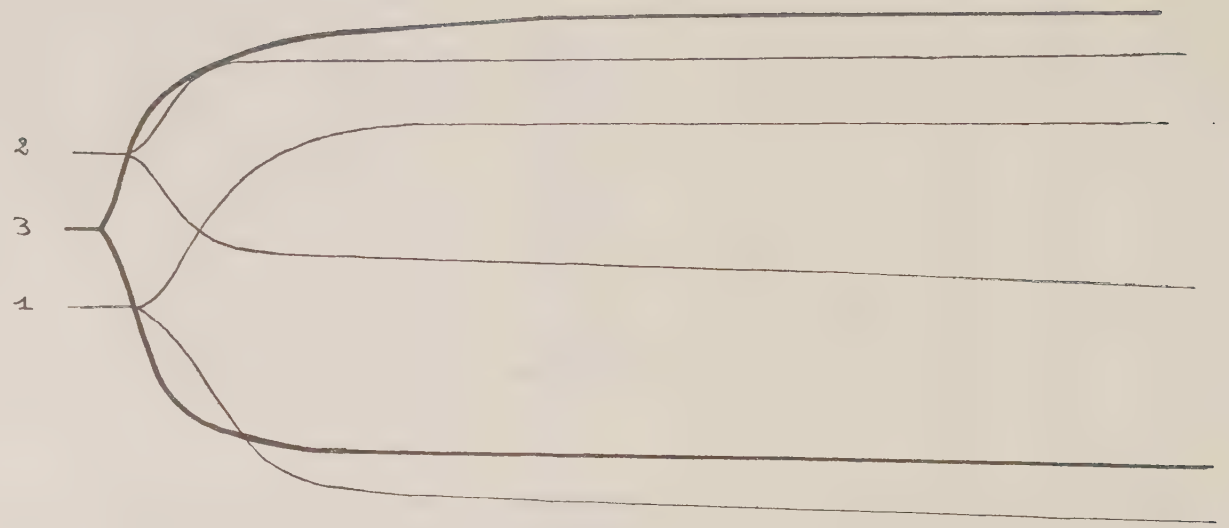
Nous avons recherché s'il existait des différences biologiques très significatives à différentes doses.
Puis, en nous référant à des doses successivement de 3 mg/kg à 0,25 mg/kg de venin, obtenues par dilutions successives et injectées par voie veineuse, et à des doses d'héparinate de calcium de 1 000 U/kg et d'héparinate de sodium de 500 puis 250 U/kg, nous avons observé si cette thérapeutique pouvait différer l'issue fatale et, parallèlement, apporter une amélioration des paramètres biologiques cités ci-dessus.

Les résultats expérimentaux sont rapportés sous forme de tableaux. A noter que, dans les différents tableaux, des cases non remplies correspondent à des prélèvements qui n'ont pu être réalisés, ou dans lesquels était apparu un coagulum.

Les tableaux résument les différents dosages utilisés ainsi que les modifications biologiques consécutives et les observations cliniques notées en cours d'expérimentation.

Pour la compréhension des faits, nous ferons trois tableaux successifs.

Lapine n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CH_{50}							45			
héparinate de calcium	1000U/kg	1000 U/kg	0	1000 U/kg	1000	0	0	1000	1000	1000
héparinate de sodium				250 U/kg	250	0	0	500	500	500
CH_{50}										
venin	3mg/kg	3mg/kg	3mg/kg	2mg/kg	2mg	2mg	0	1	1	0,5
CH_{50}				25 u	10 u	8 u				
plaquettes										
T E G sur sang total	illimité	illimité	illimité	illimité	illimité	illimité	r=5,5 k=3 r+k=8,5 a=65 R=61,9	illimité	illimité	illimité
T E G sur plasma	illimité	illimité	illimité	illimité	illimité	illimité		illimité	illimité	illimité
observations cliniques	mort en 20mn tableau de paralysie plus ou moins générale, tachypnée précédant de peu l'arrêt respiratoire et cardiaque, relâchement des sphincters	mort en 20mn	mort en 5mn	ont survécu à l'agression toxique		mort en 3mn après la fin de l'injection de venin	témoin	mort 36 h. après malgré une réinjection d'héparinate de calcium	mort brutale en cours d'injection de venin	mort au bout de quelques jours



1- Sang TOTAL

r = 5
K = 7,5
a = 52

2- PLASMA

r = 4
K = 8,5
a = 30

3- PLASMA- TEMOIN- MALADE

r = 2
K = 2,5
a = 58

LAPIN Nº 23

	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
0	45				44	27	28	28	45	49
rinate ium	0	1000	1000	1000		1000	1000	1000		1000
rinate um	0	500	500	500	500	250	250	250		250
0					39	17	24	20		43
r.	0	0,5	0,5	0,5		0,25	0,25	0,25		0,25
0		10	8	32		16	8	8,5		40
uettes						40.000			272.000	156.000
G l		illimité	illimité	illimité		illimité	illimité	illimi- té	r = 8 k = 3 R+k = 11 a = 80	illimité
G na		illimité	illimité	illimité		illimité	illimité	illimi- té		illimité
de fert						r= 21,5 k= 21,5 R+k=43 a= 33,5		r = 20,5 k = 40,5 r+k = 61 a = 25		r = 58,5 K = ? a = 12
rva- s ques	témoin	mort 2 heures après, hémorra- gies nasales	mort 1 heure après à la sui- te d'un prélève- ment intra- cardia- que à l'autopsie hémomédiastin traumatique Remarque : foie parsemé de micronodules blanchâtres	à survécu à l'envenimation	témoin	TEG pratiqué après ponction cardiaque car mort de ces 3 lapins moins d'une heure après la fin de l'expérimentation. A l'autopsie de l'un d'entre eux découverte d'un foie parsemé de micronodules blanchâtres = diagnostic de coccidiose . hémorragies nasales			témoin	tachyp- née signes d'atteinte toxique protection héparini- que pour- suivie pendant 36 heures toujours vivant 3 semaines après expérimen- tation

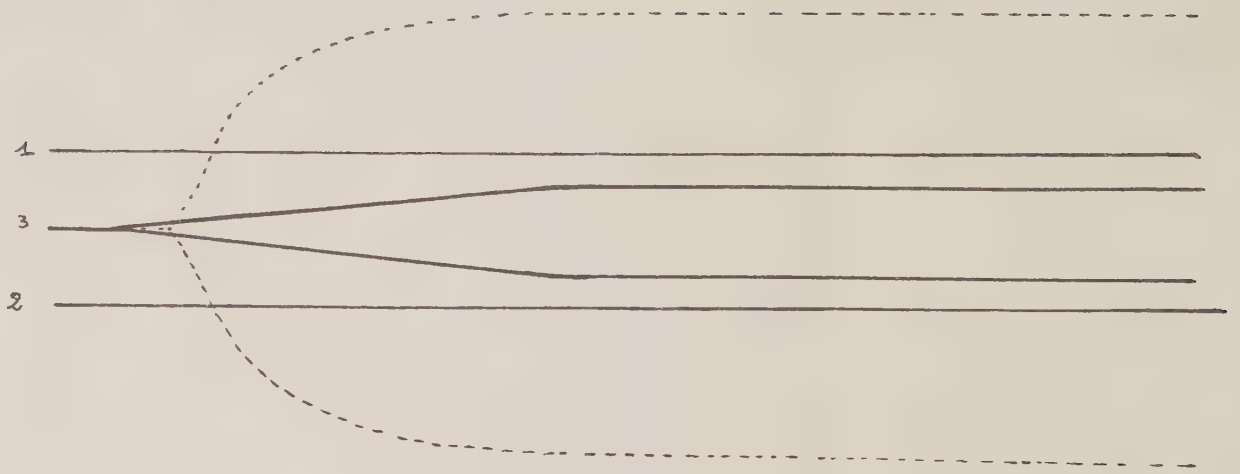
TEG sur 1- sang total 2- plasma

1 : 10,5
K : 8
a : 67,5

1 : 14
K : 8
a : 69,5

LAPIN TÉMOIN n° 24

ns n°	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
50	40	43	34	45	35	40				
quet-tes	400.000	300.000	252.000							
de	1000	1000	0	0	1000	1000		1000	1000	1000
de	250	250	0	0	250	250				
	30	38			33	39				
in	0,25	0,25	0,05	0	0,25	0,50		1 mg S. C.	1 mg S. C.	1 mg S.C.
50	27	37	24		27	13				
quet-	78.000	256.000	81.000							
sur	illimité	illimité	r = 5 k = 7,5 r+k=12,5 a = 59	r = 10,5 k = 8 r+k=18,5 a = 67,5	illimité	illimité				
r ma	illimité	illimité	r = 14,4 r = 4 k = 8,5 r+k=12,5 a = 30	r = 14 k = 8 r+k=22 a = 69,5	illimité	illimité				
de sfert	illimité	r = 37 k = ? a = 17,5	r = 2 k = 2,5 r+k= 4,5 a = 58		r = 80 a = 3	r = 6 a = 12				
rva-s i-	protection par héparinate de calcium poursuivie pendant 36 heures à raison d'une injection toutes les 8 heures encore vivants 3 semaines après l'envenimation		mort dans les 12 heures après la fin de l'expérimentation	témoin	protection par héparinate de calcium poursuivie pendant 36 heures à raison d'une injection toutes les 8 heures Encore vivants 15 jours après expérimentation			+ 4 mg/kg acide tiaprofénique oedème de la cuisse aucun signe d'atteinte toxique		



1 - sang total

illimité

2 - Plasma

illimité

3 - MÉLANGE TÉMOIN-MALADE

$\lambda = 6$

$a = 12$

En pointillé : TEG sang TOTAL TÉMOIN

LAPIN N° 26

DISCUSSION

La dose de venin injectée aux lapins n° 1 , 2 , 3 , 6 , a été rapidement mortelle. Pour des doses de 2 à 0,5 mg/kg, la survie a été plus prolongée. Pour une dose de 0,25 mg/kg, la survie a été réalisée.

La mort survient dans un tableau de paralysie plus ou moins générale avec ptosis de la paupière supérieure, tachypnée précédant de peu l'arrêt respiratoire et cardiaque, hémorragies des points de ponction et des muqueuses (hémorragies nasales pour les lapins n° 12 , 16 , 17 , 18). Pour les lapins n° 6 , 13 , 16 , 17 , 18 , les prélèvements ont été réalisés par ponction intra-cardiaque lorsque l'état clinique devenait inquiétant et toujours avant l'arrêt respiratoire.

Parmi les examens pratiqués:

-la numération plaquettaire a montré une baisse constante par rapport à la valeur de celle du témoin;

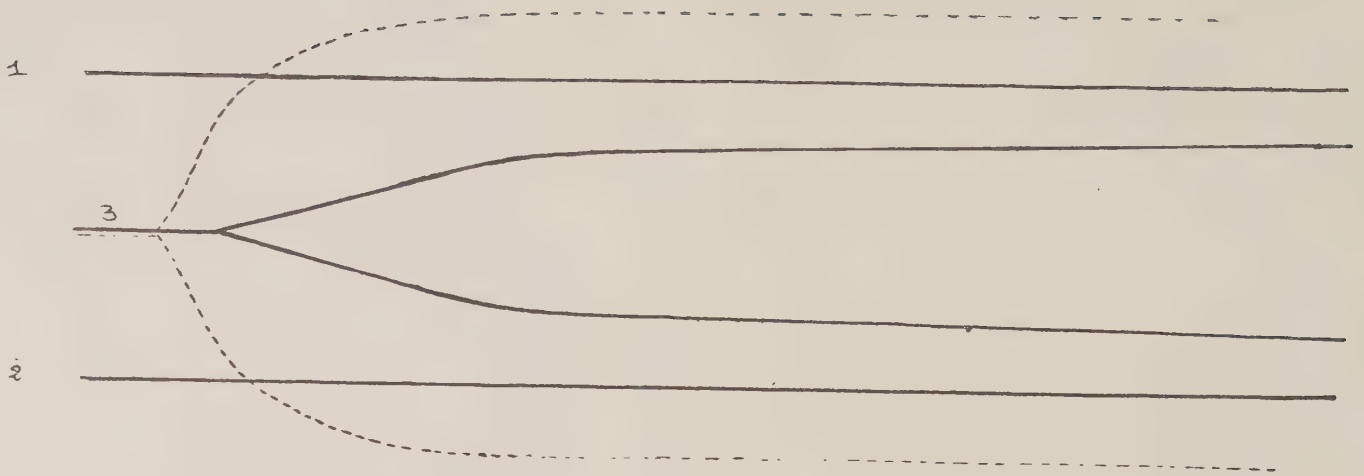
-les tracés thromboélastographiques sursang total et sur plasma très souvent illimités prouvèrent l'absence de coagulation;

-sept tests de transferts ont pu être réalisés. Ils montrent que l'activité thromboplastique qui ne pouvait plus se réaliser dans le plasma du lapin envenimé par suite du déficit des facteurs de coagulation, s'extériorise dans le mélange plasma témoin - plasma envenimé sous la forme d'une hypercoagulabilité cinétique du mélange. Cette hypercoagulabilité cinétique du mélange est représentée par un segment inexistant, mesuré par la constante r qui est nulle, et par la constante k qui exprime la durée de l'élaboration et l'évolution du caillot en fonction de la thrombine formée. Ces tracés permettent en outre la détermination de l'aspect dynamique du caillot mesuré par la constante a.

Sur toutes ces données, on peut porter le diagnostic de syndrome de consommation.

Les paramètres biologiques des lapins n° 20 , 21 , 22 , 23 , 25 , 26 sont en faveur d'un syndrome de consommation.

Cinq lapins survécurent à cette agression toxique et étaient en parfaite santé trois semaines après l'expérimentation. Ils n'ont jamais présenté



1- Sang TOTAL

illimité

2- PLASMA

illimité

3- MÉLANGE TEMOIN-MALADE

r = 20,5
K = 40,5
a = 25

En pointillé : TEG sang TOTAL TÉMOIN

LAPIN N° 18

d'hémorragies. La preuve était faite indiscutablement qu'un traitement héparinique suffisant empêchait la mort des animaux. Mais l'existence de mort plus tardive par rapport à l'expérimentation (lapins n° 8 , 10 , 23) prouve qu'il ne suffit pas de pratiquer une injection préventive pour corriger ce processus de consommation, mais qu'une protection héparinique renouvelée met à l'abri d'une reprise de ce processus et permet ainsi la survie. Ce qui prouve que l'héparine, à une posologie ajustée et renouvelée, est bien le médicament curatif par l'action déprimante qu'elle développe sur l'ensemble des facteurs de la thromboplastinoformation. Par son action antithrombine immédiate, elle représente le seul anticoagulant qui satisfasse les exigences requises pour ce traitement d'urgence.

Au cours de cette expérimentation, nous nous sommes heurtés au cas des lapins n° 16 , 17 , 18 , qui, bien qu'envenimés à dose minime, sont morts brutalement en cours d'expérimentation. L'aspect du foie à l'autopsie (micronodules blanchâtres parsemés à la surface hépatique) nous fit évoquer une coccidiose. Cette atteinte hépatique antérieure à l'envenimation explique la rapidité avec laquelle survint la mort. Chez ce lot de lapins, l'étude du CH_{50} avant toute injection témoignait déjà d'un processus pathologique : une affection intercurrente aggrave l'envenimation.

Venons-en à l'étude du CH_{50} pratiquée au cours de cette expérimentation.

Chez un lapin témoin, le taux moyen du CH_{50} est de 45 unités. Des dosages successifs avant héparinothérapie, après héparinothérapie, et après envenimation, ont mis en évidence une consommation de ce complément.
Le dosage de CH_{50} chez les lapins n° 16 , 17 , 18 , met en évidence une hypocomplémentémie, témoin d'une affection que nous pensons être une coccidiose.
Le dosage du CH_{50} après héparinothérapie prouve une diminution de l'activité complémentaire : ce pouvoir anticomplémentaire de l'héparine, de découverte déjà ancienne, est expliqué par une activation du complément par la voie dite alterne.

Quant aux valeurs du CH_{50} après envenimation, elles témoignent d'une diminution de l'activité complémentaire. Plusieurs hypothèses concernant les causes et les mécanismes de ce pouvoir anticomplémentaire du venin peuvent être formulées.

Nous avons démontré expérimentalement l'existence d'un oedème et d'une coagulopathie de consommation après envenimation par venin de viperidae. Il reste à démontrer comment cet oedème et ce syndrome de consommation peuvent être à l'origine de l'hypocomplémentémie extériorisée sur les résultats.

. L'oedème : il s'explique par le pouvoir inflammatoire et algogène des kinines libérées par les puissantes enzymes protéolytiques que sont les protéases du venin. Mais cette activation du système kinine est également source d'activation de la voie dite classique du complément. La mise en jeu de la séquence classique du complément est elle-même un élément pro-inflammatoire par la libération des "C kinin", C_{2b} et C_{4a}. Mais C_{2b} et C_{4a} (résultant du clivage enzymatique de C_2 et C_4 par la C_1 esterase) sont libérés anormalement lorsque leur inhibiteur $C_{1s}INH$ est absent, expliquant ainsi la majoration des phénomènes inflammatoires.

Ainsi peut-on soulever l'hypothèse
- soit d'une absence de cet inhibiteur (absence purement héréditaire),
- soit d'un excès d'activation vis-à-vis de cet inhibiteur qui serait donc minoritaire face au processus.

Cette activation du système complémentaire par le jeu des kinines peut déjà expliquer la diminution du CH_{50} par rapport à un témoin.

. Le syndrome de consommation : Hémostase et kinines sont liées au niveau du facteur Hageman puisque nous savons que dans le plasma, la prékallicréine ne peut être activée par des procédés physiologiques que si ce plasma contient le facteur Hageman. Donc cette coagulation intravasculaire par son côté pro-inflammatoire (activation du système kinine) est déjà génératrice d'une activation du système complémentaire (de façon indirecte) par la voie dite classique.
En outre, cette coagulopathie de consommation a une action directe au niveau du complément . par la chute du taux sanguin des substrats et activateurs,
. par l'apparition dans le sang circulant des résidus de cette fibrinoformation et d'une éventuelle protéolyse réactionnelle.

En résumé, les protéases du venin (puissants agents protéolytiques et inducteurs de coagulation intravasculaire disséminée), la kallicréine précurseur des kinines (responsables de l'oedème), les facteurs de la coagulation (thrombine, plasmine), sont à l'origine de l'activation du complément (concernant surtout C_3 et C_5).

Ainsi, l'activation du système complémentaire, dont témoigne le taux abaissé du CH_{50} , se fait essentiellement au niveau de C_3 (voie alterne); l'héparinothérapie préventive et curative, traitement du syndrome de consommation, par son activation complémentaire de la voie alterne, est un élément d'auto-entretien de l'hypocomplémentémie.

Au terme de cette expérimentation, une thérapeutique adaptée aux processus pathogéniques de l'envenimation permettra peut-être d'en diminuer les incidences.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Dans notre étude expérimentale, nous avons voulu montrer que le recours à l'héparine était d'une particulière indication : mais l'héparinothérapie ne peut s'opposer seule à l'effet inflammatoire et algogène des kinines, ce qui conduit à envisager l'utilisation de l'acide tiaprofénique.

Ce chapitre comportera d'une part des considérations générales sur l'héparinothérapie, d'autre part la recherche d'un produit susceptible d'agir sur l'oedème.

I - L'HEPARINOTHERAPIE :

- Historique : c'est en 1916 que HOWELL et Mac LEAN, cherchant à découvrir une substance coagulante, isolèrent incidemment l'héparine, substance anticoagulante. La dénommination "héparine" provient de son abondance dans le foie.

Depuis, de nombreux auteurs ont étudié le mode d'action de cet ester polysulfurique de mucoïtine, et son utilisation clinique a été tentée par MASSON en 1924.

La formule chimique de l'héparine sera précisée par JORPES à Stockolm en 1935.

Grâce aux travaux de deux équipes de chercheurs, CRAFOORD et JORPES en Suède, MURRAY et MACKENZIE au Canada, l'emploi de l'héparine dans le traitement de la maladie thrombo-embolique fût élaboré.

L'héparine s'installe alors comme l'anticoagulant majeur dans le traitement des hypercoagulabilités, par son action physiologique et immédiate. Toutefois, une servitude persiste à l'égard de l'héparine : la nécessité du recours à la voie intra-veineuse. Dès lors, l'introduction de l'héparinothérapie transcutanée, par l'héparinate de calcium, donne un regain d'intérêt à cette thérapeutique.

- Rappel du mode d'action de l'héparine.

L'héparine agit directement sur le système coagulant et ainsi elle est utilisable à la fois in vivo et in vitro. Elle peut intervenir à tous

les stades de la coagulation et elle joue également un rôle non négligeable dans le système fibrinolytique. Elle est le pivot central de la thrombogénèse, s'opposant à l'hyperactivité thrombinique.

Les facteurs déprimés par l'héparine sont, par ordre de sensibilité décroissantevis à vis de l'anticoagulant, les facteurs XII, XI, IX, V, VIII.

L'héparine réduit l'intensité des réactions que la thrombine facilite. Dans le cas de l'hémostase primaire, ces réactions sont le release et l'agrégation irréversible des plaquettes. Dans le cas de la thromboplastinoformation, ce sont l'activation du facteur VII et du facteur X. Pour la fibrinoformation, l'héparine réduit la polymérisation irréversible de la fibrine sous l'influence du facteur XIII.

Pour qu'il y ait une réelle efficacité de l'héparinothérapie, celle-ci doit être soumise à deux conditions :

+ primo, l'utilisation d'une posologie adaptée capable d'induire et de maintenir un niveau d'hypocoagulabilité efficace contrôlé par les tests de laboratoire.

+ Secondo, le maintien de cette hypocoagulabilité efficace expliquant la nécessité d'un traitement prolongé, impliquant le recours à la voie sous-cutanée préférée alors à la voie intra-veineuse.

- Le contrôle de l'héparinothérapie

Sur le plan du diagnostic des coagulations intravasculaires les critères : thrombopénie, hypofibrinogénémie, effondrement du complexe prothrombinique conservent leur valeur. RABY attache une grande importance diagnostique à l'association paradoxale d'une hypocoagulabilité cinétique extériorisée par un thromboélastogramme sur sang total, et d'une hypercoagulabilité potentielle refletée par le test de transfert.

A la lumière de ces observations cliniques, biologiques et expérimentales, on admet que l'héparinothérapie doit être entreprise le plus tôt possible.

L'héparinothérapie intraveineuse discontinue est contreindiquée car elle entraîne des flèches d'héparinémie. Seules les perfusions continues ou les injections par voie sous-cutanée sont à envisager. En effet, ce

dernier mode d'administration est préférable car assurant une régularité de la diffusion et une adaptation facile de la posologie en fonction des résultats des contrôles biologiques.

Les conditions sont les suivantes : petites doses répétées et contrôlées, la posologie de départ étant adaptée suivant le poids du malade et la gravité du processus de consommation.

Les doses d'héparinate de calcium seront de l'ordre de 0,15 à 0,25 ml répétés toutes les 6 heures, les prélèvements de contrôle étant effectués trois heures après une injection. Le prélèvement de contrôle étant effectué entre deux injections, le laboratoire a la possibilité en trois heures de réaliser un thromboélastogramme sur sang total et un test de transfert, fournissant ainsi de précieux renseignements sur le retentissement de la précédente dose.

Le but visé est d'atteindre un allongement substantiel du paramètre "r" du thromboélastogramme sur sang total et un test de transfert dont le rapport soit supérieur à 1'unité.

Une récidive tardive du processus de consommation, après instauration de l'héparinothérapie doit inciter à la poursuite de ce traitement. Ainsi l'héparinothérapie doit être prolongée bien au-delà de l'amélioration clinique, pour compenser le développement d'un état thrombophilique.

L'héparinothérapie doit viser à obtenir une hypocoagulabilité mixte, modérée. Tout allongement intempestif du paramètre "r", associé à une chute importante de l'I. P. T. doit inciter à réduire la posologie, d'autant plus que le rapport du test de transfert dépassera l'unité.

Inversement, une hypocoagulabilité cinétique isolée avec iso ou hypercoagulabilité dynamique conduira à maintenir ou augmenter légèrement les doses d'héparine. Le risque hémorragique est surtout lié à l'hypocoagulabilité de structure comme l'est d'ailleurs le risque thrombogène à l'hypercoagulabilité dynamique.

Ainsi, l'héparine, anticoagulant de choix, par son action palliative immédiate et son action curative extrêmement efficace, agit sur les facteurs de la coagulation que sont les facteurs de la thromboplastinoformation.

Ces facteurs sont précisément ceux qui, en raison de leur hyperactivité qu'induit les venins de vipéridés, deviennent thrombogènes.

L'expérimentation a prouvé que pour lutter contre cette hypercoagulabilité active, l'anticoagulant doit être administré à dose suffisante et, également, renouvelée afin de prévenir une récidive ultérieure.

II - ACIDE TIAPROFENIQUE

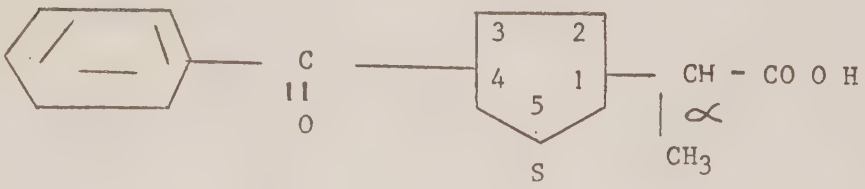
Notre expérimentation a essayé de situer l'action d'un inhibiteur de la try psine vis à vis des puissantes enzymes protéolytiques que constituent les protéases des venins, protéases qui, par la libération des kinines qu'elles induisent, suggèrent le rôle important de celles-ci dans les phénomènes inflammatoires.

Dans notre étude expérimentale, nous avons voulu montrer que le recours à l'acide tiaprofénique pouvait être une hypothèse de choix pour lutter contre l'oedème après envenimation.

+ Etude pharmacologique

L'acide tiaprofénique est issu de recherches de substances anti-inflammatoires et analgésiques dans la série du thiophène (radical du thiophène = thiényl), notamment parmi celles renfermant un radical acyle (Ar - C -).
O

L'acide tiaprofénique correspond à l'acide α - (benzoyl - 5 - thiényl - 2) propionique, de formule



$C_{14}\ H_{12}\ O_3\ S$ PM = 260,3

Dénomination expérimentale : RU 15 060

Dénomination commune : acide tiaprofénique

C'est un produit anti-inflammatoire, doué de propriétés anti-oedémateuses et d'une activité antalgique puissante.

L'intérêt de ce produit réside dans le fait qu'il est un antagoniste peu spécifique et faible de la bradykinine, d'où son étude expérimentale dans la lutte contre l'oedème.

Il est important de noter que le RU 15060 est dépourvu d'action anticoagulante propre, donc n'interfère en rien sur les processus coagulolytiques consécutifs à l'envenimation.

Une étude toxicologique pratiquée par les laboratoires Roussel a démontré que le RU 15060 était moins toxique chez le rat, par voie intraveineuse que par voie orale et sous-cutanée.

Au terme de cette étude, on remarque qu'en jugulant le problème de la coagulation, on interfère déjà sur le processus inflammatoire.

De plus, en introduisant conjointement une thérapeutique anti-inflammatoire, on devrait pouvoir pallier à tous processus coagulolytique et pro-inflammatoire de l'envenimation.

L'irrégularité des résultats expérimentaux de l'acide tiaprofénique, tient sans doute à la difficulté de réaliser une intraveineuse de la veine caudale ou saphène du rat ; de plus, ce pouvoir anti-inflammatoire conféré par la voie intraveineuse, devient pro-inflammatoire dans le cas où celle-ci est un échec (localement l'acide tiaprofénique est toxique et sa dilution avec du Tham lui confère une toxicité locale majorée).

Mais cette irrégularité d'action de l'acide tiaprofénique, peut aussi s'expliquer par son faible pouvoir antagoniste de la bradykinine et son manque de spécificité pour enrayer la mise en jeu du sytème kinine.

On peut suggérer que l'anti-inflammatoire de choix serait un produit anti-kallicréine ; ainsi un antagonisme spécifique d'une part et d'autre part portant sur les précurseurs du système kinine, pourrait enrayer la mise en jeu des kinines et par là même empêcher l'oedème.

L'inhibiteur de FREY, par ses actions antitrypsine, anti-bradykinine, antikallicréine, antisérotonine, antihistamine, donc au sens large du terme anti-enzyme, en limitant la destruction des tissus, et par son rôle anti-inflammatoire et protecteur cellulaire, paraît avoir une place non négligeable, d'autant qu'il s'opposerait à l'activation du facteur Hageman.

III - La corticothérapie pratiquée systématiquement par certains auteurs n'a d'intérêt, à notre avis, que dans le cadre d'une thérapeutique anti-choc.

IV - Les éventuels anti-histaminiques ont peu d'intérêt.

V - Face à la rareté des infections, l'antibiothérapie systématique est un pis-aller ;
elle ne fait que favoriser l'épanouissement de souches résistantes.

VI - Quant à la sérothérapie, elle ne se justifie plus, compte-tenu
- du risque non négligeable de choc anaphylactique
- de son inutilité évidente dans la coagulation intravasculaire disséminée engendrée par le venin de viperidae, que seule une héparinothérapie peut juguler.

EN RESUME, la conduite à tenir devant une morsure de VIPERIDAE doit être

(1) D'une part

- repos absolu du sujet
- désinfection locale mais jamais d'incision cutanée
- prophylaxie antitétanique systématique

Eventuellement

- corticoïdes : dans le cadre d'une thérapeutique anti-choc
- antibiothérapie = non systématique mais à discuter selon les cas.

(2) d'autre part =

JAMAIS DE SEROTHERAPIE ANTIVENIMEUSE , inutile

et non dépourvue de dangers.

mais HEPARINOTHERAPIE systématique

- le plus précocément possible,
- renouvelée,
- adaptée aux bilans de coagulation répétés

le problème anti-inflammatoire n'est pas entièrement résolu :

- acide tiaprofénique : trop irrégulier
- l'inhibiteur de Frey par son action antikallicréine antiplasmine, antibradykinine, antitrypsine, antisérotonine, antihistamine ....? (notre expérience est encore insuffisante pour pouvoir en tirer des résultats définitifs).

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE MORSURE DE VIPERIDAE

- Repos absolu
- désinfection locale - pas d'incision
- prophylaxie antitétanique

Eventuellement

- corticoïdes - (thérapeutique anti-choc)
- antibiothérapie

HEPARINOTHERAPIE systématique

- le plus précocément possible
- renouvelée
- bilans répétés de la coagulation

Anti-inflammatoire: inhibiteur de Frey ?

DANS TOUS LES CAS = H O S P I T A L I S A T I O N

Pronostic = très favorable.

CONCLUSIONS

L'étude clinique et expérimentale des morsures de viperidae est riche d'enseignements : il est possible d'en dégager des critères diagnostiques et une conduite thérapeutique réalisable dans tout service hospitalier.

L'introduction dans la circulation générale de venin de viperidae, suscite des mécanismes sinon complexes, du moins intriqués :

- tout d'abord, l'existence d'une activité thromboplastique vérifiée par l'expérimentation ; le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée est permis devant le processus de consommation des facteurs de la coagulation associé à l'hypercoagulabilité potentielle affirmée par le test de transfert.
- de plus, l'intervention du système complémentaire et du système kinine ne semble pas purement hypothétique.

En effet, la mise en jeu du système complémentaire par l'envenimation se réalise et se concrétise par la chute expérimentale du C_{H50}. La mise en jeu du système kinine, médiateur de l'inflammation, à partir du processus de la coagulation et du système complémentaire, est évoquée devant l'apparition d'un oedème. Devant ces interactions, la thérapeutique se résumera à juguler :

. un choc éventuel, évité d'ailleurs par une héparinothérapie très précoce,

. le processus de consommation par l'héparinothérapie précoce et renouvelée, interférant également sur le système complémentaire,

. l'oedème par un produit antibradykinine plus spécifique que l'acide tiaprofénique expérimenté.

Le Président de la Thèse :

Professeur F. DESTAING

VU et permis d'imprimer

Dijon, le

Le Doyen,

J.-B. BOUHEY

BIBLIOGRAPHIE

1. AMOR B.

Physiopathologie de l'inflammation
Vie Médicale 11. Mars 1972/3

2. ANSEL M.

Animaux venimeux - venins et envenimations
Gaz. Hôp. Paris 1963, 19, 997-1013

3. BONAMOUR-SAADOUN D.

Troubles de la coagulation induits par les venins de serpents
Thèse Médecine Lyon 1970, n° 111, 100p.

4. BOQUET P.

Venins de serpents et antivenins
Flammarion Paris, 1948, 157 p.

5. BOQUET P. , DETRAIT J. et FARZANPAY R.

Recherches biochimiques et immunologiques sur le venin des serpents
Annales Institut Pasteur 1969, 116, 522-542

6. BOQUET P. , IZARD Y. et DETRAIT J.

Recherche sur le facteur de diffusion des venins de serpents
C.R. Soc. Biol. 1958, 152, 1363-1365

7. BOUQUIER J.J. , GUIBERT J. , DUPONT CL. , UMDENSTOCK R.

Les piqûres de vipère chez l'enfant
Arch. Franç. Péd. 1974, 31, 285-296

8. CALMETTE A.

Les venins. Les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse
Ed. Masson, Paris 1907, 8, 138

9. DE MONTIS G.

Le système complémentaire
Bicolore Roussel n° 128 - décembre 1975

10. DETRAIT J.

Contribution à l'étude des venins. Etude de la paraspécificité des sérums antivenimeux.
Thèse Pharmacie Paris. 1962, n° 170

11. DE VRIES A.

Recherches sur les venins de serpents.
Communication personnelle au Docteur Raby

12. ETIEVANT M.

L'activation du système complémentaire par la voie alterne.
Path. Biol. 1973, 21, 895-901

13. FAVAREL-GARRIGUES J. CL. , BONY D. , CARDINAUD J.P.

Les accidents consécutifs aux morsures de vipères
C.M. 29-6-74 - 96-26

14. FAVRE GILLY J.

Physiologie de la coagulation du sang.
CML 1967, 43, 2531-2550

15. FONG J.S.C. , WHITE J.G. , GOOD R.A.

Inhibition of endotoxic Lipopolysaccharide-mediated
Platelet Aggregation by Cobra Venom
Anticomplementary factor
Blood, Vol. 44, n° 3 Septembre 1974

16. GAILLARD J.

Contribution à l'étude clinique et thérapeutique des morsures de vipères en France.
Thèse Médecine Lyon. 1972, n° 69

17. GENIN R.

Contribution à l'étude du système complémentaire dans les néphropathies glomérulaires et les rejets aigus d'allogreffes rénales.
Thèse Médecine Dijon. 1975, n° 27

18. GUIBERT J.

Les serpents en France et leur risque pour l'enfant.
Thèse Médecine Limoges. 1970, n° 9

19. HOUSSAY BA. et SORDELLI A.

Action des venins sur la coagulation sanguine
J. Physiol. Path. 1919, 18, 781-811

20. JEANNIN J. et DESTAING F.

Histoire de la thérapeutique anticoagulante.
Revue Méd. Dijon 1968, III, 4, 217-230

21. LAGRUE G. et SOBEL A.

- Le complément sérique
Nouv. Presse. Med, 1973, 2, 2265-2270

- Le complément sérique. Techniques de dosage
Applications à l'immunopathologie humaine

Entretiens de Bichat - Médecine - 1972

22. LAGRUE G, SOBEL A. et MARCEL G.

Complément, hémostase et kinines.
Inter-relations et rôle dans l'inflammation.
Sem. Hôp. Paris 1974, 50, n° 8, 549-556.

23. LASSNER J.

Enzymologie de la coagulation en anesthésie - réanimation.
Cahiers Anesthésiologie 1972, 20, 2, 125-129.

24. MUGNERET P.

A propos d'une observation de morsure de crotale viridis-viridis.
Etude clinique et expérimentale de l'incidence des venins de
CROTALIDAE sur la coagulabilité sanguine. Déductions thérapeutiques.
Thèse Médecine Dijon 1973, n° 5.

25. MULLER-EBERHARD H.J.

Complément
Ann. Rev. Bioch., 1969, 38, 389-414.

26. MULLER-EBERHARD H.J. , GOTZE O.

C_3 proactivator and its mode of action
J. Exp. Med., 1972, 135, 1003-1008.

27. PHISALIX M.

Animaux venimeux et venins
Edit. Masson 1922, 2, 336-469

28. RABY C.

Biologie des hémorragies et des thromboses.
Masson et Cie, édit. Paris 1966

29. RABY C.

Coagulation intravasculaire disséminée et localisée.
Masson et Cie, édit. Paris 1970

30. RABY C.

Enzymes et agressions.
Cahier d'anesthésiologie 1972, 20, 2, 131-145

31. RABY C. et FRANC B.

Expression biologique des coagulations intravasculaires disséminées.

32. RABY C. et VAIREL E.

Le double aspect de l'hypercoagulabilité.
Gaz. Med. de France, 1967, 74, 4829-4865

33. RENOUX M.

Le complément, ses fractions et son rôle en pathologie.
Gaz. Med. de France, 1973, Tome 80, n° 19

34. ROBERT MAJ. , CLARK W.

Cryotherapy and Corticosteroids in the treatment of rattlesnake bite
Department of medecine, William Beaumont General Hospital
Milit. Med. Janvier 1971, 136.

35. ROCHA E SILVA M. , BERALDO W.T. and ROSENFELD G.

Bradykinin a hypotensive and smooth muscle stimulating factor
released from plasma globulin by snake venom and by trypsine.
Amer. J. Physiol. 1949, 159, 261

36. SAPIN H.J. et JALOUSTRE M.

Les morsures de serpents.
Concours Médical 1956, 31, 3471-3474

37. SETH S.D.S. , ARORA R.B. and GULERIA J.S.

Beneficial effect of Hydrocortisone and Hydrocortisone - antivenene.
Combination in the treatment of Russell's Viper Envenomation
Indian Journal of Experimental Biology
Vol. 9, April 1971, 183-186

38. STEINBUCH M. et AUDRAN R.

Relations entre le système du complément et le système des kinines.
Rev. Franç., Allergol. 1971, 11, 3, 213-228

39. VERSTRAETE M.

Diagnostic et traitement de la coagulation intravasculaire diffuse.
Sem. Hôp. Paris. 1968, 44, 636

40. VIDAL L.

Les complications secondaires des morsures de serpents venimeux au Maroc. Leur traitement par l'héparinothérapie.
Maroc Médical 1962, 41, 446, 784-789

41. WIENER S. , LENDVAIS. , ROGERS B.

Nonimmune chemotaxis in vivo
Inhibition by complement depletion with Cobra factor.
American journal of pathology 1973, 73, 12.

TABLE DES MATIERES

		Pages
INTRODUCTION		1
CHAPITRE I	- Classification des serpents	4
	- Les venins, leurs rôles	9
CHAPITRE II	Observations cliniques et biologiques	11
CHAPITRE III	- Hémostase physiologique	27
	- Coagulation intravasculaire disséminée	40
	Diagnostic biologique	42
	- Action des venins sur la coagulabilité sanguine	47
CHAPITRE IV	- Le système des kinines	
	Rappel	50
	Action des venins sur le système kinine	54
CHAPITRE V	- Le complément	
	nomenclature	56
	mécanismes d'activation du complément	57
	. voie classique	59
	. voie alterne	64
	fractions biologiquement actives du complément	68
CHAPITRE VI	Inter-relations entre les systèmes de la coagulation, des kinines et du complément	
	complément et hémostase	73
	hémostase et kinines	75
	complément et kinines	76
	Pathogénie de l'inflammation	
	logistique de l'inflammation	79
	stratégie de l'inflammation	83
CHAPITRE VII	- Expérimentation	87
	- Matériel	88
	- Méthodes d'études	89
	- Résultats	91
	rats	
	lapins	
	- Discussion	100

CHAPITRE VIII

- Déductions thérapeutiques 104
- Héparinothérapie 104
- Acide tiaprofénique 107
- Corticothérapie 109

Anti-histaminiques
Antibiothérapie
Sérothérapie

- Conduite à tenir 110

CONCLUSIONS 112

BIBLIOGRAPHIE 113